

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Hipertensión portal idopática en pacientes con  
infección por el virus de la inmunodeficiencia humana**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Olga Marín Casajús**

DIRECTORES

**Juan Berenguer Berenguer  
Jesús Millán Nuñez-Cortés**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**“HIPERTENSIÓN PORTAL IDIOPÁTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE  
LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.”**

Olga Marín Casajús

Directores:

Dr. Juan Berenguer

Dr. Jesús Millán

*Éste libro va dedicado a todas las personas que me ayudan cada día, a mi familia y en especial a mis padres Ángeles y Julián, por estar ahí en éste y en otros mil momentos, por ayudarme siempre y por enseñarme a ser quien soy; a mis abuelas Leonor y Lola por ser tan importantes en mi vida y a mi hermano Daniel por enseñarme que menos es mucho más.*

*Dedicado también a los chicos de mi vida, a Vidal, por tu apoyo, tus risas, tu fuerza, por estar ahí desde hace muchos años y por muchos años más y a mi pequeño, Javi, por ser ese regalo tan bonito que nos ha dado la vida.*

*Y sobre todo a Pilar y a Juan porque sin vosotros éste proyecto no se hubiera hecho realidad.*

*GRACIAS.*

## ÍNDICE.

---

### I. Introducción

I.1 Hipertensión portal	pg 4
I.1.a. Circulación sanguínea hepática normal	pg 4
I.1.b. Fisiopatología y alteraciones hemodinámicas en la hipertensión Portal	pg 5
I.1.c. Clasificación	pg 8
I.1.d. Complicaciones	pg 11
I.1.e. Pruebas diagnósticas	pg 13
I.2. Historia del VIH y fármacos antirretrovirales.	pg 16
I.3. Hipertensión portal idiopática	pg 18
I.3.a Descripción histórica	pg 18
I.3.b Criterios diagnósticos	pg 20
I.3.c Epidemiología	pg 23
I.3.d Etiopatogénesis	pg 24
I.3 e Estudio histológico	pg 28
I.3.f Clasificación	pg 30
1.3.g Manifestaciones clínicas	pg 31
1.3.h Estudio hemodinámico	pg 32
1.3.i Diagnóstico	pg 33
1.3.j Pronóstico	pg 35
I.3.k Tratamiento	pg 35.
I.4. Hipertensión portal en pacientes con infección por VIH	pg 36
II. Justificación, hipótesis y objetivos	pg 40

### III. Material y métodos

III.1 Diseño	pg 43
III.2 Criterios de inclusión	pg 43
III.3 Selección de pacientes	pg 44
III.4 Selección de controles	pg 44
III.5 Variables analizadas	pg 45
III.6 Análisis estadístico	pg 49

### IV. Resultados

#### IV.1. Objetivo primario.

Características clínicas y curso evolutivo de la HPI en pacientes infectados

por el VIH pg 51

IV.1.a.Características basales de los pacientes pg 52

IV.1.b Formas de presentación de la HPI pg 53

IV.1.c.Pruebas de laboratorio pg 54

IV.1.d Biopsia hepática pg 55

IV.1.e Seguimiento clínico pg 55

#### IV.2 Objetivos secundarios.

IV.2.a Estudio de la hemodinámica portal en la HPI en pacientes infectados  
por el VIH pg 57

IV.2.b Rigidez hepática medida por elastometría de transición pg 59

IV.2.c Hallazgos en la tomografía computadorizada con fases  
arteriales y portales pg 60

IV.2.d Estudio de factores protombóticos en pacientes infectados  
por VIH con HPI pg 63

IV.2.e. Estudio de la posible asociación entre uso de didanosina e HPI  
en pacientes infectados por el VIH pg 65

IV.2.f Estudio comparativo de la HPI en pacientes con y sin infección  
por VIH pg 67

V.Discusión pg 69

## ÍNDICE

VI.Conclusiones	pg 81
VII.Resumen	pg 83
VIII.Sumary	pg 90
IX. Bibliografía	pg 96
X. Anexos	pg 110

## **I.INTRODUCCIÓN**

---

### **I.1. HIPERTENSIÓN PORTAL:**

La hipertensión portal es un síndrome frecuente que se caracteriza por un aumento de la presión a nivel de la vena porta y del gradiente de presión porto-sistémico, es decir aumento de la diferencia de la presión entre el vena porta y la vena cava inferior, que representa la presión de perfusión del hígado con sangre portal. El aumento de la presión portal lleva a otras consecuencias, como esplenomegalia, crecimiento de una extensa red de colaterales porto-sistémicas que desvían el flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica y el desarrollo de un estado circulatorio hipercinético.

Las enfermedades crónicas hepáticas que derivan en una cirrosis hepática son las causas más comunes de hipertensión portal en todo el mundo, seguido por la esquistosomiasis hepática, que es la principal causa de hipertensión portal en África y la India. Otras causas menos frecuentes de hipertensión portal, que representan a nivel mundial menos del 10% de los casos, son la oclusión de la vena porta y la hipertensión portal no cirrótica o 'idiopática'. [1]

#### **I.1.a. CIRCULACIÓN SANGUÍNEA HEPÁTICA:**

El flujo hepático sanguíneo normal es de alrededor de 1.500ml/minuto, lo que representa el 15-20% del volumen minuto cardiaco. Un tercio de ese flujo y del 30 al 60% del oxígeno consumido por el hígado son provistos por la arteria hepática.

La sangre venosa proveniente del sistema portal [2] contribuye con aproximadamente dos tercios del aporte sanguíneo hepático. En el interior de los sinusoides hepáticos la sangre arterial bien oxigenada y de alta presión se mezcla completamente con la sangre venosa portal de baja presión, bajo contenido en oxígeno y alto contenido en nutrientes. Después de perfundir los sinusoides, la sangre fluye secuencialmente hacia las vénulas hepáticas, las venas hepáticas y la vena cava inferior. Una característica peculiar de la microcirculación sinusoidal hepática es su baja presión de

## INTRODUCCIÓN

perfusión, un fenómeno que se atribuye a la inusitada alta resistencia desde el espacio precapilar al postcapilar existente en el hígado [3]. Parece que los sinusoides son protegidos de la presión de perfusión portal ascendente y de las fluctuaciones en dicha presión por la alta resistencia a nivel presinusoidal, probablemente en el interior de las raíces venosas portales terminales [4].

### I.1.b. FISIOPATOLOGÍA Y ALTERACIONES HEMODINÁMICAS EN LA HIPERTENSIÓN PORTAL:

#### Principios generales:

La patogenia de la hipertensión portal incluye la relación entre el flujo sanguíneo portal y la resistencia presentada en el interior de hígado al paso de dicho flujo, es decir la resistencia portohepática y la resistencia dentro de los vasos sanguíneos colaterales portosistémicos, la resistencia portocolateral, que se forman durante la evolución de esta enfermedad. El movimiento sanguíneo en el interior del sistema vascular portal es producido por la diferencia de presión o gradientes que existe a lo largo del sistema. El gradiente de presión portal ( $\Delta P$ ), es decir, la diferencia de presión entre los sistemas venoso portal y sistémico, es el producto resultante del flujo sanguíneo venosos portal ( $Q$ ) y la resistencia a este flujo ( $R$ ), como la expresa la ley de Ohm [5].

$$\Delta P = Q \times R$$

$R$ , a su vez deriva de la ley de Poiseuille a partir de la relación:

$$R = 8\eta l / \pi r^4$$

Donde  $\pi$  es el coeficiente de la viscosidad,  $l$  es la longitud del vaso y  $r$  es el radio.

La presión normal de la vena porta oscila entre 5 y 10 mmHg y está influida en condiciones normales por la presión intraabdominal y por la presión de llenado venoso central, se expresa habitualmente como un gradiente de presiones, entre los compartimentos venoso portal y sistémico. El factor principal en el desarrollo de la hipertensión portal es un marcado aumento de las resistencias vasculares a nivel del flujo



portal y hepático, que era clásicamente atribuido a la distorsión de la arquitectura hepática inherente a algunas enfermedades crónicas hepáticas como la cirrosis. [5]

Sin embargo, en los últimos 20 años, una mejor comprensión de la microcirculación hepática ha demostrado que uno de los factores más importantes es el aumento dinámico del tono vascular que contribuye a aumentar las resistencias vasculares. Secundariamente a éste aumento de resistencias se produce una vasodilatación esplácnica progresiva que incrementa el flujo sanguíneo portal, que agrava y perpetúa el síndrome de hipertensión portal. [6]

### Regulación vascular intrahepática:

La regulación vascular intrahepática que se produce en la hipertensión portal se debe a múltiples factores, por una parte se ha observado el desarrollo de anomalías estructurales, como la fibrosis de los espacios portales, el remodelamiento vascular, la oclusión vascular o la formación de nódulos, que contribuyen al aumento de las resistencias vasculares hepáticas; y por otra parte a una transformación progresiva de las células sinusoidales que comienzan a disfuncionar, y entre otras características adquieren un fenotipo vasoconstrictor, caracterizado por la producción elevada de vasoconstrictores y reducida liberación de vasodilatadores lo que provoca cambios dinámicos vasculares hepáticos. Estos componentes dinámicos representan el 30% de aumento de las resistencias hepáticas vasculares.[6]

El desequilibrio resultante promueve la proliferación de diferentes células, tales como las células estrelladas hepáticas, los miofibroblastos y las células musculares lisas que conducen al aumento del tono vascular hepático y finalmente de la presión portal. Las células estrelladas hepáticas. a su vez experimentan una profunda transformación fenotípica, con consecuencias morfológicas y funcionales como la pérdida de microdepósitos de vitamina A, sobreexpresión de alfa-actina de músculo liso, hiperrespuesta a vasoconstrictores y una mejor actividad proliferativa y fibrogenética.[6]

Se ha demostrado en el hígado que presenta hipertensión portal un aumento de la actividad de varios vasoconstrictores endógenos, tales como la endotelina, la

## INTRODUCCIÓN

noradrenalina, la angiotensina II, vasopresina, leukotrienos y tromboxano 2, además de una mayor respuesta vasoconstrictora del lecho vascular hepático a estas sustancias. Todos estos sistemas son posibles objetivos terapéuticos para disminuir las resistencias vasculares hepáticas en la hipertensión portal: la fosfolipasa A2 - Ciclooxygenasa-1 - thromboxano A2, y su bloqueo mejora significativamente la disfunción endotelial y reduce las resistencias vasculares hepáticas.[6]

Se ha visto también una reducida biodisponibilidad de vasodilatadores intrahepáticos como el óxido nítrico (ON) que es probablemente el vasodilatador más importante implicado en la regulación del tono vascular hepático. La reducción de la actividad ON se atribuye a varias alteraciones en su regulación. Estas alteraciones incluyen la reducción de fosforilación del ON, la disminución de niveles de tetrahidrobiopterina cofactor [7] incrementos de la expresión de caveolin y la liberación de dimetil-arginina [8]. Diferentes estudios han demostrado que las intervenciones que aumentan la actividad de ON mejoran la disfunción endotelial a nivel hepático y reducen la presión portal en modelos experimentales. En los últimos años se ha publicado estudios que sugieren que la administración de estatinas podría reducir la presión portal, pudiendo ser esta una de las medidas terapéuticas más prometedoras[9].

Otras sustancias como el superóxido, cuyos niveles están aumentados en las células hepáticas de pacientes con hipertensión portal, podría reaccionar con el ON conduciendo a la formación de peroxinitrito, un agente profibrogenético potente y disminuyendo secundariamente la disponibilidad de NO. Además, el superóxido puede oxidar y, por lo tanto inactivar la tetrahidrobiopterina, reduciendo aún más la biodisponibilidad del ON.

Además de estos mecanismos, existe alteraciones en las células contráctiles, las células estrelladas hepáticas presentan una respuesta hiperactiva a estímulos vasoconstrictores [5].

### Regulación vascular extrahepática:

Varios vasodilatadores incluyendo ON, PG I<sub>2</sub>, CO, glucagón, y endocannabinoides han sido implicados en la vasodilatación esplácnica relacionada con la hipertensión portal. Por otra parte, datos recientes sugieren que la angiogénesis esplácnica impulsada por el VEGF (vascular endothelial growth factor) también juega un papel en el desarrollo y mantenimiento de hiperemia esplácnica en la hipertensión portal [7] Se sabe muy poco acerca de los mecanismos específicos responsables de esta angiogénesis dependiente del VEGF, pero se han identificado algunos factores que podrían aumentar su expresión como la hipoxia. En algunos estudios con ratones, el bloqueo de la expresión del VEGF disminuye la vascularización esplácnica y flujo venoso portal.[10]

Es de destacar que aunque la vascularización mesentérica y la hepática comparten las mismas vías, en éstos pacientes se comportan de manera opuesta, aumentando el tono vascular debido a la disminución de vasodilatadores y aumentando los vasoconstrictores locales a nivel de la circulación intrahepática, mientras que en la circulación mesentérica muestra una respuesta caracterizada por la sobreproducción de vasodilatadores y una respuesta defectuosa a vasoconstrictores.[11]

### Formación de colaterales:

El desarrollo de colaterales portosistémicas durante la evolución de la hipertensión portal da lugar a que la resistencia global que debe afrontar el flujo venoso portal total (R<sub>p</sub>) sea determinada por las resistencias paralelas presentadas por la resistencia vascular portohepática (R<sub>h</sub>) y la resistencia portocolateral (R<sub>c</sub>), de acuerdo con la siguiente relación

$$1/R_p = 1/R_h + 1/R_c$$

Los vasos colaterales portosistémicos contienen una cantidad considerable de músculo liso y en consecuencia pueden presentar cambios activos en su diámetro en respuesta a sustancias vasoactivas. Por ese motivo y probablemente en mayor medida que la R<sub>h</sub>, la R<sub>c</sub> se halla sujeta a la modulación resultante de las modificaciones del diámetro de sus colaterales, hecho que convierte a esta fuente de resistencia en dinámica y por ende pasible de manipulación farmacológica. Las colaterales portosistémicas comienzan a

## INTRODUCCIÓN

desarrollarse cuando la presión portal alcanza un valor crítico pero no sólo son debidas al aumento de la presión portal que causa la apertura de vasos preexistentes en las localizaciones de comunicación entre circulación portal y la circulación sistémica, también depende de la angiogénesis [5, 12]

Finalmente la vasodilatación esplácnica es tan marcada como para determinar una hipotensión sistémica importante, insuficiente relleno vascular con la estimulación de los sistemas vasoactivos endógenos, expansión del volumen plasmático y el aumento de índice cardíaco a expensas de un estado hipercinético que desempeña un papel clave en la patogénesis de la ascitis y la disfunción renal en la hipertensión portal.[1] En la hipertensión portal la perfusión del hígado por la sangre portal disminuye y es posible que sea despreciable. En cerca del 10% de los pacientes el flujo en el interior de la vena porta puede llegar a invertirse (flujo retrógrado portal), esta situación sobreviene cuando el flujo sanguíneo arterial hepático encuentra mayor resistencia en su curso anterógrado habitual a través de las colaterales. [5]

### I.1.c. CLASIFICACIÓN:

Las causas de la hipertensión portal se pueden clasificar de acuerdo con la ubicación de la alteración anatómica que llevan al desarrollo de la alteración vascular, según esto hablamos de:

- hipertensión portal prehepática: alteración a nivel del eje espleno-portal-mesentérico
- hipertensión portal intrahepática
- hipertensión portal posthepática,

La hipertensión portal intrahepática se puede clasificar teniendo en cuenta el sitio de aumento de la resistencia y los resultados de la cateterización de la vena hepática y la medición de las presiones a ese nivel: [1]

## INTRODUCCIÓN

1. HTP presinusoidal: se caracteriza por valores normales o ligeramente aumentados de gradiente presión venosa hepática (GPVH), con valores de presión venosa enclavada (PVHE) normal o ligeramente aumentados y valores de la presión venosa hepática libre normales (PVHL).

2. HTP sinusoidal: se encuentra en la mayoría de las enfermedades crónicas del hígado, se caracteriza por un aumento en PVHE con PVHL normal, resultando un aumento del GPVH; la cirrosis es la causa más común.

3. HTP postsinusoidal: el GPVH es normal y tanto la PVHE como la PVHL se incrementan, como en el síndrome de Budd-Chiari.

En la siguiente tabla describimos una clasificación de las etiologías causantes de hipertensión portal: [13]

Prehepático:		
PVHL normal, PAD normal, PVHE normal, GPVH normal, PVP aumentada, PIE aumentada		
Obstrucción de vena porta extrahepática (EHPVO)  Trombosis de vena porta  Trombosis de vena esplénica  Fístula arteriovenosa esplénica  Esplenomegalia masiva: <ul style="list-style-type: none"> <li>- procesos infiltrativos como linfoma</li> <li>- enfermedades de depósito como enfermedad de Gaucher</li> </ul>		
Hepático:		
PVHL normal, PAD normal, PVHE aumentada, GPVH normal o aumentado, PVP aumentado, PIE aumentado.		
<b>Presinusoidal</b>  <u>- Alteraciones del desarrollo:</u>  Enf. hemorrágica hereditaria  Fibrosis congénita hepática  Fístulas A-V	<b>Sinusoidal:</b>  <u>- Fibrosis sinusoidal:</u>  Hepatitis alcohólica  Drogas (metrotrexato, amiodarona)  Tóxicos(vinilo, cobre)	<b>Postsinusoidal</b>  <u>- Enf. venooclusiva:</u>  Irradiación hepática  Tóxicos  Fleboesclerosis vena hepática:

## INTRODUCCIÓN

<u>- Enfermedad de vía biliar:</u> Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante Colangiopatía autoinmune <u>-Enf. neoplásica oclusiva vena porta:</u> Linfomas Hemangioendotelioma <u>- Lesiones granulomatosas:</u> Sarcoidosis Esquistosomiasis <u>-Hipertensión portal no cirrótica</u>	Metabólico (enf. de Gaucher) Inflamatorio (infecciones virales, fiebre Q, CMV) <u>-Colapso sinusoidal:</u> enf. inflamatorias agudas <u>-Defenestración sinusoidal:</u> hepatopatía alcohólica <u>-Infiltración sinusoidal:</u> Mastocitosis Amiloidosis Enfermedad de Gaucher <u>-Compresión sinusoidal</u> Enfermedad de Gaucher Leishmaniasis visceral	Hepatopatía alcohólica Hipervitaminosis A. Irradiación hepática. <u>-Neoplasia vasculares:</u> Hemangioendotelioma Angiosarcoma <u>-Flebitis granulomatosa:</u> Sarcoidosis Infecciones por micobacterias <u>-Obstrucción en salida de vena hepática:</u> Budd-Chiari
<u>Posthepática:</u> <u>PVHL alta, PAD normal o aumentada, PVHE alta, GPVH normal o aumentado, PVP aumentado, PIE aumentada</u>		
Obstrucción de vena cava inferior: tumoral, trombótica... Pericarditis constrictiva, miocardiopatía restrictiva Insuficiencia tricúspide Insuficiencia cardíaca derecha severa		

PVHL: presión venosa hepática libre; PVHE: presión venosa hepática enclavada; GPVH; gradiente de presión venosa hepática; PAD: presión en aurícula derecha; PVP: presión vena porta; PIE: presión intraesplénica.

### I.1.d. COMPLICACIONES:

#### Formación de colaterales. Varices esofágicas:

En los pacientes con hipertensión portal se desarrollan colaterales portosistémicas espontáneas en una serie de localizaciones anatómicas, predominando en [5]:

- Uniones epiteliales escamoso cilíndricas del tracto gastrointestinal. En esta localización se forman las varices gastroesofágicas (unión esofagogástrica) y la hemorroides (unión anorrectal). Las varices esofágicas son abastecidas

principalmente por la vena coronaria aumentada de calibre (gástrica izquierda) y por las venas gástricas cortas que nacen en el lecho esplénico.

- La vena umbilical recanalizada que comunica con el plexo paraumbilical en la pared abdominal.
- El retroperitoneo.
- Otras localizaciones del tracto gastrointestinal como duodeno, íleon, ciego y el recto.

Las colaterales más frecuentes y más graves que se desarrollan en la hipertensión portal son las varices esofágicas que aparecen como canales venosos sinuosos que atraviesan diferentes capas desde la lámina propia hasta la mucosa profunda del esófago. Se comunica a través de las venas perforantes con una extensa circulación paraesofágica colateral, en general alcanzan su mayor prominencia a 2-3-cm por encima de la unión esofagogástrica y con el tiempo pueden extenderse en sentido cefálico hasta el esófago medio.

La hemorragia por varices es la complicación más grave de la hipertensión portal y explica alrededor de una quinta a una tercera parte de todas las muertes ocurridas entre los pacientes con hipertensión portal [1]. Entre los pacientes con hipertensión portal que no tienen varices esofágicas estas aparecen entre el 6% y más del 10% cuando el GPVH supera los 10 mmHg. Si no se tratan, el riesgo de sangrado en los 2 años siguientes es del 10-30%, dependiendo del tamaño, del grado de insuficiencia hepática y de la elevación del GPVH. La hemorragia por varices se asocia con una mortalidad del 12-20% a las 6 semanas y hasta dos tercios de los pacientes que no reciben tratamiento efectivo presentan un segundo episodio en los 2 años siguientes. El pronóstico de los pacientes con hemorragia por varices es mucho mejor en aquellos que no presentan insuficiencia hepática significativa como suele ocurrir en la HPI.

Ascitis: la ascitis es el acúmulo anormal de líquido en la cavidad abdominal que se produce por diferentes factores, siendo el principal mecanismo fisiopatológico un estado de vasodilatación periférica persistente asociado a una relativa hipoperfusión renal que conlleva a activación de mecanismos retenedores de sodio y agua que perpetúan el aumento de líquido intraperitoneal.[5]

## INTRODUCCIÓN

Encefalopatía hepática: es la reducción reversible de la función neurológica en la que aún no están establecidos los mecanismos precisos responsables de este trastorno. La depuración hepática deficiente de los metabolitos nitrogenados, sigue siendo el fundamento del trastorno de éste problema neurológico. En la mayoría de las series clínicas se detecta un aumento del nivel sanguíneo de amoníaco en un 60-80% de los pacientes con cirrosis y encefalopatía. Las manifestaciones de encefalopatía hepática varían dependiendo del estadio [5]:

- estadio I: compromiso de las funciones corticales superiores como disminución de la concentración, alteraciones de la personalidad e irritabilidad y una disminución del patrón del sueño con vigilia.

- estadio 2: agravamiento de ésta alteraciones corticales, con mayor grado de somnolencia y letargo y aparición de trastornos del movimiento que reflejan compromiso creciente del sistema reticular descendente.

- estadio 3: obnubilación creciente en un paciente que todavía puede ser despertado

- estadio 4: estado comatoso, refleja una disfunción cortical bilateral severa o el compromiso del tronco cerebral y el sistema de activación reticular.

Síndrome hepatorrenal: desarrollo de insuficiencia renal en el contexto de la hipertensión portal secundario a la vasodilatación arterial en la circulación esplácnica, que se activa por la hipertensión portal que produce una disminución de la perfusión y de la función renal [5].

Cardiomiopatía cirrótica: disfunción cardíaca tanto disfunción sistólica como diastólica [5].

### I.1 e. DIAGNÓSTICO:

Para el diagnóstico de la HTP se pueden utilizar técnicas invasivas y no invasivas.



## INTRODUCCIÓN

### Técnicas no invasivas:

- Test de función hepática: sobre estas escalas se ha investigado mucho siendo el Score de Bonacini la más aceptada en pacientes cirróticos con infección por VHC. Los parámetros de Bonacini son: [14]

Cifra de plaquetas:

- >340.000: 0 puntos
- 280.000 – 399.000: 1 punto
- 220.000-279.000: 2 puntos
- 160.000-219.000: 3 puntos
- 100.000-159.000: 4 puntos
- 40.000-99.000: 5 puntos
- <40.000: 6 puntos

Cociente ALT/AST:

- >1,7 :0 puntos
- 1,2 to 1,7: 1 punto
- 0,6 to 1,19 : 2 puntos
- <0,6 :3 puntos

International normalized ratio (INR):

- <1,1 :0 puntos
- 1,1 to 1,4 : 1 punto
- >1,4 :2 puntos

- Ecografía y tomografía computarizada (TAC) hepática: con éstas técnicas se pueden detectar alteraciones hepáticas que orientan a un hígado con cirrosis avanzada como la nodularidad superficial, la atrofia del lóbulo derecho y la hipertrofia del caudado. También detecta signos de hipertensión portal como aumento del diámetro de la vena porta, presencia de venas colaterales, disminución del flujo portal, trombosis portal, esplenomegalia y ascitis.

## INTRODUCCIÓN

- Elastografía transitoria [15] (TE; FibroScan® EchoSens, París, Francia): Es una técnica bien validada para la evaluación no invasiva de fibrosis hepática. Las mediciones se realizan con un transductor de ultrasonidos construido en el eje de un vibrador que transmite una vibración de amplitud suave y de baja frecuencia induciendo una onda que se propaga a través del tejido hepático. Se mide la velocidad de propagación de la onda, que está directamente relacionado con la rigidez del tejido.

### Técnicas invasivas:

- Estudio hemodinámico portal: El gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior representa la presión portal de perfusión del hígado; su valor normal es hasta 5 mmHg. Éste valor se corresponde con el gradiente hepato-portal venoso (GPHV) que se define como la diferencia entre la presión portal hepática enclavada (PVHE) menos la presión venosa portal libre (PVHPL)

Para calcularlo se realiza un estudio hemodinámico canalizando con un catéter una vena hepática, cuando “enclavamos” el catéter mediante un globo colocado en su punta, la columna estática de la sangre transmite la presión desde el territorio vascular anterior, en este caso, los sinusoides hepáticos. Por lo tanto, la PVHE es una medida de la presión sinusoidal hepática. Posteriormente se realiza una medición con el catéter libre (PVHL) que corresponde a la presión postsinusoidal.

En varios estudios se ha visto la relación entre los valores obtenidos en el estudio hemodinámico en cuanto al aumento del GVPH con la aparición de complicaciones:[1]

GVPH de 6-9 mmHg: hipertensión portal subclínica

GVPH > 10 mmHg: aumenta el riesgo de: episodios de descompensación edemoascítica, desarrollo de varices esofágicas, desarrollo de carcinoma hepatocelular

GPVH > 12 mmHg: aumenta el riesgo de hemorragia digestiva aguda por sangrado por varices esofágicas

GPVH > 16 mmHg: resangrado digestivo por varices esofágicas. Aumento de mortalidad.

GPVH > 22mmHG: riesgo de fracaso en el tratamiento del sangrado activo de varices esofágicas. Aumento de mortalidad.

GPVH > 30 mmHg: peritonitis bacteriana espontanea.

- Gastroscopia: técnica fundamental para diagnóstico, clasificación y tratamiento en los casos necesarios de la varices esofágicas y la hemorragia por rotura de varices. Según los hallazgos se clasifican en diferentes grados:[16]

- Grado I: mínima protrusión en la pared esofágica, usualmente rectas, en un solo cuadrante
- Grado II: presencia de cordones moderadamente protruidos que ocupan menos de un tercio de la luz esofágica
- Grado III: varices helicoidales que ocupan más de un tercio de la luz.

### **1.2 HISTORIA DEL VIH Y FÁRMACOS ANTIRETROVIRALES**

Las primeras descripciones del sida se realizaron en el año 1981 cuando se comunicó la aparición de enfermedades raras y propias de pacientes inmunodeprimidos como el sarcoma de Kaposi o la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) en varones homosexuales de California y Nueva York [17, 18]. Posteriormente se observó que todos estos pacientes tenían en común una cifra baja de linfocitos T CD4+[19, 20]. En el año 1984 dos grupos de investigación estadounidenses [21-23] y uno francés [23] identificaron el virus responsable del sida que más tarde sería conocido como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En reconocimiento de ello, el grupo francés fue galardonado en 2008 con el Premio Nobel de Medicina.

Hasta bien entrada la década de los noventa del pasado siglo, el VIH no cesó de expandirse por el orbe alcanzando el rango de pandemia con una elevada morbilidad. Durante los primeros años, la asistencia a estos pacientes se basaba esencialmente en el tratamiento y la prevención de las enfermedades oportunistas lo que contribuyó a que se hicieran progresos notables en el manejo de algunas de ellas como por ejemplo las causadas por *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium avium complex* y *Citomegalovirus*, por mencionar sólo algunas [24, 25].

En 1987 se publicó el primer ensayo clínico que demostraba la utilidad del primer fármaco antirretroviral, la zidovudina (AZT), un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN) [26]. En los años siguientes se comunicaron nuevos fármacos de la misma familia como didanosina (ddI) y estavudina (d4T) que también aportaban un exiguo beneficio clínico. Posteriormente se comunicaron mejores resultados con la biterapia que con la monoterapia con ITIAN [27, 28]. En el año 1996 se introdujo una nueva familia de fármacos antirretrovirales, los inhibidores de la proteasa (IP) cuya administración en combinación con dos ITIAN supuso una auténtica revolución en la breve historia del VIH y del sida pues por primera vez se consiguió la supresión duradera de la replicación del VIH con efectos beneficiosos sobre el sistema inmunitario, dando lugar en última instancia a un descenso drástico de la morbimortalidad asociada a la infección por VIH [29-31].

Sin embargo, pronto se vio que este nuevo régimen terapéutico denominado tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) o *highly active antiretroviral therapy* (HAART) en inglés no estaba exento de problemas entre ellos los efectos secundarios a medio y largo plazo tales como los trastornos metabólicos y las alteraciones de la distribución de la grasa corporal [32, 33], la disminución de la calidad de vida y el posible desarrollo de mutaciones de resistencias. Por todo ello, hasta hace muy poco tiempo todas las guías de tratamiento del VIH aconsejaban retrasar el inicio del TAR en pacientes infectados por el VIH hasta que fuera estrictamente necesario.

Sin embargo, en los últimos años se ha generado información científica que ha desequilibrado la balanza de los riesgos y beneficios del TARGA hacia el lado de los beneficios. En primer lugar, se ha demostrado que, independientemente de la cifra de linfocitos T CD4+, los pacientes infectados por VIH tienen más riesgo que la población general de sufrir una serie de complicaciones como enfermedad cardiovascular, neoplasias no definitorias de sida y osteoporosis [34] comorbilidades típicas de personas de edad avanzada que pueden explicarse en parte por inmunoactivación e inmunosenescencia en el contexto de un estado inflamatorio persistente [35] asociado a la infección por el virus. En segundo lugar, se ha visto, que el mantenimiento de la carga viral de VIH suprimida y de una cifra adecuada de linfocitos T CD4+ retrasa o previene una serie de eventos no definitorios de sida como la enfermedad renal asociada al VIH [36], la progresión de la

enfermedad hepática por virus hepatotropos [37], la enfermedad cardiovascular [38], y las neoplasias [39]. Por todo lo anterior y por el hecho de que los tratamientos actuales resultan mucho más fáciles de tomar, se toleran mejor y resultan más eficaces y menos tóxicos, las últimas ediciones de las principales guías terapéuticas se han inclinado a recomendar el tratamiento antirretroviral en fases tempranas de la enfermedad [40-43].

### ***1.3. HIPERTENSIÓN PORTAL IDIOPÁTICA:***

La hipertensión portal no cirrótica (HPNC) o hipertensión portal idiopática (HPI) comprende un grupo de enfermedades que se caracterizan por el aumento de presión portal secundaria a la lesión a nivel de los vasos portales intrahepáticos o prehepáticos, en ausencia de cirrosis hepática. Junto a la esquistosomiasis, la HPI son las causas más frecuentes a nivel mundial de hipertensión portal presinusoidal [44]

#### **1.3.a DESCRIPCION HISTORICA:**

Durante los años 1984 y 1910, Banti en Italia, propuso una nueva entidad clínica llamada “*morbus Banti*”, que se caracterizaba por presentar esplenomegalia criptogénica y anemia no asociadas a procesos hematológicos conocidos[45].

Banti dividió la historia natural en tres fases:

La primera fase se caracterizaba por esplenomegalia y anemia

La segunda como una fase transicional

La tercera por la aparición de ascitis y alta incidencia de fallecimiento por hemorragia por varices esofágicas o fallo hepático.

Los hallazgos macroscópicos e histológicos en el hígado en la segunda y tercera fase resultaban indistinguibles a la cirrosis atrófica hepática clásica de Laennec's. [45]. Con los años, se hizo evidente que Banti tal vez incluyó una variedad de enfermedades que ahora reconocemos como cirrosis hepática, hipertensión portal no cirrótica y el síndrome de esplenomegalia tropical.

## INTRODUCCIÓN

En Japón, Mitamura estudió detenidamente varios casos diagnosticados hasta ese momento como “la Enfermedad de Banti” y concluyó que las alteraciones hepáticas en ésta entidad no eran compatibles con la clásica cirrosis hepática, proponiendo el término de pseudocirrosis.[46] En 1928, en el Hospital Presbiteriano de Columbia (Nueva York) se analizaron pacientes con esplenomegalia que habían sido evaluados y tratados con esplenectomía quirúrgica, Rouselot analizó 31 pacientes esplenectomizados, de los cuales 11 tenían cirrosis hepática, 2 esquistosomiasis, 2 trombosis de la vena porta con un caso de transformación cavernomatosa y 15 pacientes sin patología obstructiva demostrable a lo largo del sistema venoso portal. [47]

Durante el mismo periodo Whipple publicó un estudio donde analizaba durante 17 años su experiencia clínica sobre la enfermedad de Banti. Describió 93 pacientes esplenectomizados por esta entidad de los cuales 17 presentaban obstrucción de la porta extrahepática y 50 cirrosis hepática o esquistosomiasis; en los 26 casos restantes no se pudo encontrar patología obstructiva demostrable en el sistema hepático. En su análisis planteó reemplazar el concepto clásico por el de que la hipertensión portal era la causa de la esplenomegalia congestiva y no al contrario, no obstante siguió manteniendo el término de síndrome de Banti .[48]

En Japón Imanaga en 1962, trabajó sobre estudios hemodinámicos portales en intervenciones quirúrgicas y encontró que un tercio de éstos pacientes no presentaban cirrosis hepática, pero tenían varios grados de fibrosis portal y que a diferencia de los pacientes con cirrosis, la obstrucción estaba a nivel vascular presinusoidal intrahepática.[49] En la misma época, Ramalingaswami en la India, publicó unos hallazgos encontrados en materiales de autopsia de pacientes con esplenomegalia sin cirrosis hepática y con fibrosis portal evolucionada [50], tras esto varios investigadores en la India establecieron una entidad que denominaron fibrosis portal no cirrótica (NCPF).[51]

En 1967, Boyer mostró que la evolución de 21 pacientes con hipertensión portal no cirrótica - a la que denominó HPI – era más favorable que la de los pacientes con cirrosis hepática o con obstrucción portal extrahepática.[52] En 1969 un grupo de investigación dentro del Consejo de Investigaciones Médicas de la India (ICMR) tras una revisión de toda la información disponible sobre ésta entidad, la denominaron “fibrosis portal no cirrótica”,

término con el que se sigue denominando en la actualidad ésta entidad en Pakistan y la India.

Mikkelsen describió en 1965 36 pacientes atendidos en la ciudad de Los Ángeles que presentaban esplenomegalia e hipertensión portal no cirrótica en los cuales el proceso más relevante era el engrosamiento fibroso de la íntima en ramas portales intrahepáticas, encontrando en más de la mitad de los casos que las ramas portales parcial o completamente obstruidas. Este autor acuñó el término de esclerosis hepatoportal [53], nombre con el que se conoce ésta entidad en países occidentales.

En Japón, país con una prevalencia muy alta de esta entidad, se la denomina “HPI” y existe un comité de investigación nacional, que ha definido unos criterios diagnósticos de la enfermedad y ha elaborado unas recomendaciones para el seguimiento de la misma [54-56]

### I.3.b CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DEFINICIÓN DE HPI:

La lesión en la HPI es principalmente vascular, presente en la vena porta, sus ramas o área presinusoidal. La mayoría de las enfermedades que están agrupadas en ésta categoría tienen hipertensión portal como última manifestación de la enfermedad. En ésta categoría están incluidas la HPI que es como se denomina esta enfermedad en Japón, la fibrosis portal no cirrótica (FPNC) en la India y Pakistán y esclerosis hepatoportal, venopatía obliterativa portal o fibrosis septal incompleta en Estados Unidos y Europa. Previamente se incluía como un grupo a parte la obstrucción de la vena portal extrahepática (OVPEH) pero en los últimos años se ha demostrado que puede formar parte de un proceso evolutivo de estas otras entidades. [44, 57] Varios estudios han tenido como objetivo averiguar si la HPI y la FPNC son la misma entidad, dado que si bien las manifestaciones clínicas y los hallazgos anatomopatológicos son similares, la epidemiología ha resultado diferente en algunas series.[58, 59]

Desde varios grupos de investigación se han propuesto una serie de criterios para el diagnóstico de ésta enfermedad que carece de una prueba diagnostica concluyente.

El comité de investigación nacional Japonés la define como: [54-56]:

## INTRODUCCIÓN

Alteración clínica de etiología desconocida caracterizada por esplenomegalia, anemia e hipertensión portal en ausencia de cirrosis hepática, enfermedades hematológicas, infecciones parasitarias en el sistema hepatobiliar y oclusión de venas hepáticas. Incluso el diagnóstico puede realizarse excluyendo éstas patologías [60]. Además de los puntos enumerados en la definición, los criterios diagnósticos incluyen:

- 1) Estudio de función hepática en parámetros de normalidad o levemente elevados
- 2) Varices esofágicas demostrables en estudio endoscópico
- 3) Anemia y/o trombocitopenia
- 4) Pruebas de imagen hepáticas no características de cirrosis
- 5) Patrón de hemodinámica esplénica con GPVH (gradiente portal venoso hepático) normal o levemente elevado
- 6) Superficie hepática no marcadamente cirrótica
- 7) Histología hepática no indicativa de cirrosis
- 8) Patrón de vena porta extrahepática con colaterales frecuentes y marcada elevación de la presión portal

Sin embargo, según éste comité no es necesario que se cumplan todos éstos criterios para su diagnóstico.

La Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) constituyó un grupo de trabajo sobre la hipertensión portal en 2002 con el fin de desarrollar un consenso sobre los diversos aspectos clínicos de la hipertensión portal. Dentro de las diferentes entidades estudiadas, dada la alta prevalencia de la HPNC en Asia, esta asociación describe una serie de criterios para apoyar su diagnóstico:[61]

- 1) Presencia de esplenomegalia moderada a masiva
- 2) Evidencia de hipertensión portal, varices esofágicas y / o colaterales
- 3) Eje espleno-portal y venas suprahepáticas permeables en la ecografía Doppler
- 4) Pruebas de laboratorio de función hepática normales o ligeramente alteradas.
- 5) GPVH normal o casi normal
- 6) No evidencia histológica de cirrosis hepática

Otras características que incluyeron:



## INTRODUCCIÓN

- 1) Ausencia de signos de enfermedad hepatopatía crónica
- 2) No descompensación edemoascítica tras episodios de sangrado de varices.
- 3) La ausencia de marcadores séricos de infección por VHB o VHC
- 4) No etiología conocida de enfermedad hepática
- 5) Demostración por técnicas de imagen la existencia de vena porta dilatada y engrosada con áreas hiperecogénicas periportales y atrofia periférica.

En 2012, Shouten ha propuesto 5 criterios para su diagnóstico:[44]

- 1) Signos clínicos de hipertensión portal (uno de los siguientes):
  - Esplenomegalia / hiperesplenismo
  - Várices esofágicas
  - Ascitis (no maligna)
  - Aumento de gradiente de presión venosa hepática
  - Aparición de colaterales portovenosas
- 2) Exclusión de cirrosis por biopsia hepática
- 3) Exclusión de otras causas de hepatopatía crónica:
  - Hepatitis viral crónica B y / o C
  - Esteatohepatitis no alcohólica
  - Esteatohepatitis alcohólica
  - Hepatitis autoinmune
  - Hemocromatosis hereditaria
  - Enfermedad de Wilson
  - Cirrosis biliar primaria
- 4) Exclusión de enfermedades que pueden causar hipertensión portal no cirrótica:
  - Fibrosis hepática congénita
  - Sarcoidosis
  - Esquistosomiasis
- 5) Permeabilidad de vena porta y venas suprahepáticas

### I.3.c EPIDEMIOLOGÍA:

La HPI es de distribución universal pero es más común en algunos países de Asia como India, Pakistán y Japón. En un estudio Japonés con 671 casos de HPI se observó que la relación hombre mujer era de 3/1 y que la edad media fue de 45 años para los hombres y de 52 años para las mujeres. El número de pacientes por debajo de 30 años fue solo del 8% y la mayor tasa de incidencia se situó entre la quinta y sexta década de la vida para ambos sexos. [55, 56]. Se calculaba que en 1985 1.376 personas estaban diagnosticadas de HPI, con una tasa de incidencia de 0.75 por 100.000 personas. Posteriormente el número anual de nuevos casos variaba entre 8 y 20 con un promedio de 11 casos por año hasta 1994 [62]. En algunas series anteriores a 1975 se reflejaba la alta prevalencia de ésta entidad, como en el estudio del Hospital Universitario de Kyushu en el que de 771 pacientes con hipertensión portal, 400 eran secundarios a cirrosis hepática y 225 a HPI [63].

En la India la fibrosis portal no cirrótica (FPNC) ha sido identificada en todo el país; pero, a diferencia de Japón, en la India no existe un registro nacional que permita analizar cambios epidemiológicos. Las series de casos permiten concluir que en la India el pico etario de incidencia se sitúa en la tercera y cuarta décadas de la vida; mucho antes que lo descrito para los pacientes con HPI en Japón. [50,57,61] y es más frecuente en hombres que en mujeres [51,54,58]. La incidencia de NCPF probablemente ha disminuido en la India después de 1990. En un estudio realizado en un centro de Nueva Delhi, se observó que el 98% de los pacientes con FPNC pertenecían a clases de nivel socioeconómico bajo [64]; algo que también ha sido descrito en Iran y Pakistan [33, 40].

En los países desarrollados la HPI es una enfermedad muy poco frecuente. En la ciudad de Los Ángeles, Mikkelsen documentó 36 casos en 18 años de seguimiento [53] y en Londres Kingham describió en 1981 59 casos diagnosticados a lo largo de 30 años [65]. En los últimos años se han publicado algunas series como la de Alonso en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid que en 2001 comunicaron 7 casos diagnosticados a lo largo de 5 años, 6 de los cuales fueron diagnosticados en los 2 últimos años del estudio [2].

En los últimos años diferentes investigadores han comunicado casos de HPI en pacientes infectados por el VIH denominándola de diferentes maneras según el grupo de investigación, en 2007 Schiano publicó una serie de 4 casos de esclerosis hepatoportal en pacientes con VIH diagnosticados en el Hospital Monte Sinaí de Nueva [66]; ese mismo año Mallet describió una serie de 8 pacientes con hiperplasia nodular regenerativa diagnosticados en París [67] y en 2009 Saifee comunicó 13 casos de pacientes con VIH e hipertensión portal no cirrótica diagnosticados en la ciudad de Atlanta [68].

### I.3.d ETIOPATOGENESIS:

En la actualidad se desconoce la etiología de la HPI pero dadas las importantes variaciones en su epidemiología en los diferentes países es probable que sea un origen multifactorial. Se han descrito diferentes agentes que pueden jugar un papel importante en su desarrollo:

#### Exposición a metales pesados y sustancias químicas [57]:

La exposición prolongada a xenobióticos y concretamente al arsénico inorgánico se ha relacionado en varios estudios a la aparición de HPNC. En Chandigarh, India se observó la aparición de pacientes con HPNC tras el consumo de agua contaminada con arsénico, igualmente se demostró tal asociación en el este de la India. [69] [70, 71]. Los estudios anatomopatológicos de pacientes con largas exposiciones a consumo de arsénico muestran fibrosis periportal y cirrosis septal incompleta; y en ocasiones, neovascularización en el interior de los espacios porta. En un estudio realizado en Bélgica reveló que de 47 pacientes diagnosticados de HPI, 8 habían recibido un fármaco con alto contenido en arsénico para el tratamiento de la psoriasis. [72]

Guha Mazumber y Santra demostraron la aparición de fibrosis hepática en ratones tras la administración de agua contaminada con arsénico durante 15 meses. Se observó un descenso importante de los niveles hepáticos de la enzima glucosa-6 fosfato deshidrogenasa y glutatuioperoxidasa, y un aumento de la peroxidación lipídica. En estos experimentos, el incremento en la dosis y la duración de la exposición a arsénico se asociaba con aumento de citokinas proinflamatorias como el TNF-alfa y la IL-6 y la posterior

formación de colágeno [73, 74]. Sin embargo, en otros estudios experimentales se encontró un incremento en la formación de colágeno comparado con el grupo control tras la exposición a agua con arsénico pero no se encontró desarrollo de hipertensión portal en ninguno de ellos, ésta observación sugiere el consumo crónico de arsénico podría inducir a la fibrogénesis hepática pero no puede ser relacionado directamente como causa de HPI [75]. Otras sustancias que se han asociado con la HPI son los monómeros de vinilo, el sulfato de cobre y algunos agentes antineoplásicos como el metotrexato, la azatioprina y la 6-mercaptopurina [57].

### Infecciones de repetición:

El hecho de que la HPI se observe en algunas regiones en pacientes con bajo nivel socioeconómico ha hecho considerar ésta hipótesis. Se ha especulado con la posibilidad de que las infecciones abdominales de repetición podrían dar lugar a pyleflebitis que a lo largo de los años podría evolucionar a esclerosis, trombosis y obstrucción de las ramas portales intrahepáticas de pequeño y mediano calibre, desarrollando finalmente hipertensión portal.[61] Se han descrito cambios similares a la HPI en animales de experimentación tras la inyección en la vena porta de *Escherichia coli* no viable. Es posible, sin embargo, que la misma canulación repetida de la vena porta, pueda dar lugar – por si misma - a lesión vascular. [57] [76]. Otros autores han descrito el desarrollo de hipertensión y esplenomegalia en animales de experimentación tras la canulación e inyección repetida de *Escherichia coli* en la vena gastroesplénica [77].

### Factores inmunológicos:

En Japón, se ha descrito la asociación de HPI con enfermedades autoinmunes y con alteraciones inmunológicas como hipergammaglobulinemia, títulos altos de anticuerpos antinucleares y anticuerpos antimúsculo liso [78]. Otros autores también han descrito la asociación de HPI con otras enfermedades de base inmunológica como lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune [79], enfermedad mixta del tejido conectivo y esclerosis sistémica progresiva [80-82], enfermedad celiaca; trastorno que cursa con concentraciones elevadas de IgA y anticuerpos anticardiolipina que pueden conllevar a la obliteración de

## INTRODUCCIÓN

pequeños vasos [83]; e hipogammaglobulinemia primaria, trastorno con prevalencia elevada en algunas series de HPNC [84].

### Predisposición genética:

No existen datos para relacionar ésta entidad con una base genética identificada, aunque si que se han descritos casos de agregación familiar en la India, donde se identificaron 4 familias con más de un miembro afectado, en el 85.5% de los casos presentaron HLA-DR3 positivo.[85]

### Hipercoagulabilidad:

Algunos estudios han relacionado el desarrollo de HPNC con situaciones de hipercoagulabilidad. En un estudio con 28 pacientes en Francia, se encontró que 12 tenían estados de hipercoagulabilidad: concentraciones elevadas de anticuerpos anticardiolipina en 5 pacientes, déficit de proteína S en 4, enfermedades mieloproliferativas en 2 y déficit de proteína C en 1.[86]. También se ha descrito déficit del Factor V de Leiden en pacientes con HPNC [87].

### Infección por VIH:

Se han publicado diferentes estudios describiendo cuadros de hipertensión portal sin cirrosis hepática en pacientes infectados por el VIH que se han relacionado con la exposición a algunos fármacos antirretrovirales, o a la acción directa del propio virus [66, 88-90].

Se ha propuesto que el principal evento en el desarrollo de ésta enfermedad es la lesión de la vascularización portal por trombosis u obliteración de la misma por trastornos de hipercoagulabilidad, de lesión endotelial o de procesos autoinmunes activos con depósito de inmunocomplejos, autoanticuerpos o infiltración por linfocitos T activados. En los estudios anatomopatológicos de muestras hepáticas de pacientes con HPI, se ha descrito infiltración linfocitaria de los espacios portales (principalmente en las fases iniciales) así como edema y fibrosis por la infiltración linfática de la capa íntima de las pequeñas ramas portales.[91]. En un estudio se describió la infiltración sinusoidal por linfocitos T citotóxicos en 14 de 44 pacientes estudiados, con apoptosis endotelial y atrofia de las zonas infiltradas; lo que indujo a los autores a proponer que la infiltración linfocitaria

podría ser el inicio del proceso de lesión endotelial que llevaría al desarrollo de la enfermedad [92]. También se ha resaltado el papel de los linfocitos T cooperadores y de mediadores como la Interleucina 6 y el interferón gamma en la patogenia de esta enfermedad [93]. Finalmente, hay que mencionar que el antígeno HLA-DR se expresa más frecuentemente en la microvasculatura del sistema portal, expresión podría jugar algún papel en la patogenia de la HPI [82].

Otro agente importante en su desarrollo es la aparición de fibrosis progresiva secundaria a la expresión del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) que estimula *in vitro* la proliferación de fibroblastos y la síntesis de matriz extracelular. Se sabe que hay aumento de los niveles séricos de CTGF en procesos como la hipertensión pulmonar o la esclerosis sistémica progresiva, recientemente se han descrito niveles séricos elevados en pacientes con HPI, lo que podrían jugar un papel importante en la fibrosis de los vasos portales. En algunos estudios se han analizado las concentraciones séricas de CTGF en la cirrosis hepática y se han encontrado concentraciones elevadas en relación con los niveles de fibrosis. CTGF se expresó con mayor intensidad durante la fibrogénesis hepática siendo las células hepáticas estrelladas su fuente celular principal. En la HPI el proceso sería similar pero el mecanismo exacto de la fibrogénesis en la fibrosis portal es todavía especulativo.[94] En un estudio se analizó la expresión de RNA del CTGF en hígados de pacientes con HPI. Se examinaron los niveles de CTGF séricos en 76 pacientes con HPI, en 84 pacientes con infección por VHC (incluyendo aquellos que tenían cirrosis establecida) y en 38 voluntarios sanos. Se estudiaron 588 genes en un “macroarray” y se encontró que había 7 genes hiperactivos, incluyendo el del CTGF. Las concentraciones séricas de CTGF fueron significativamente mas altas en pacientes con HPI que en los voluntarios sanos y el 8% de los 76 tenían concentraciones superiores a 80 ng/mL; concentraciones mucho más altas que en el grupo de pacientes con cirrosis por VHC. Los autores sugieren que la sobreexpresión del CTGF podría ser uno de los factores más importantes relacionados con la aparición de ésta entidad [91, 95].

Y por último, otro factor determinante en su patogénesis son los fenómenos tromboembólicos en el hilio y las ramas portales intrahepáticas secundariamente a la aparición de HPI, los que podría agravar la patología. En la trombosis de la vena porta se

han descrito alteraciones en la coagulación importantes como deficiencia en la proteína C, la proteína S o mutaciones genéticas en el factor V de Leiden [91]

### I.3.e ESTUDIO HISTOLÓGICO:

La mayoría de las alteraciones histológicas en la HPI podrían ser el resultado de la insuficiencia venosa portal de larga evolución, sobreimpuestas sobre cambios debidos a los factores nóxicos iniciales. En los casos avanzados de HPI las alteraciones histológicas son muy heterogéneas. Son muy característicos los cambios en los tractos portales que son anchos y están muy distorsionados lo que altera mucho la arquitectura lobular con atrofia subcapsular evidente. En casos no tan avanzados, la histología hepática puede ser casi normal exceptuando la existencia de vasos portales obliterados y dilatados. Las alteraciones de la hemodinámicas intrahepáticas, particularmente en la insuficiencia venosa portal crónica, son las responsables de la progresión de la atrofia hepática. Wanless et al [96], han señalado a la isquemia crónica y la obliteración vascular como una causa importante en la apoptosis y la atrofia que se encuentran en patologías crónicas hepáticas incluida la HPI.

El desarrollo de la fibrosis en el parénquima hepático se debe a que los cambios en la microcirculación - particularmente la insuficiencia venosa portal - podrían activar la fibrosis pericelular. Se han encontrado antígenos de músculo liso positivos que activarían los miofibroblastos perisinusoidales que son abundantes en áreas perivenulares y alrededor de hepatocitos atróficos y que activan la producción de matriz extracelular incluyendo colágeno y fibronectina.

La atrofia del parénquima se produce sobre todo en áreas perivenulares y entre nódulos de hiperplasia hepatocelular; zonas en las que los hepatocitos son atróficos y en las que los sinusoides cercanos a la vena portal central se encuentran dilatados. En más del 50% de los casos en la HPI se puede encontrar finos septos fibrosos intralobulillares. Estas áreas de atrofia tienden a localizarse en la región subcapsular, dando una imagen de superficie ondulada. La arquitectura acinar se encuentra distorsionada y se compone de: formación de vasos aberrantes aislados con una distribución irregular, ramas portales anormales y desplazadas así como fibrosis septal incompleta. La dilatación sinusoidal y el

desarrollo de vasos colaterales es frecuente en la HPI. En algunos casos la dilatación de los sinusoides coexiste con la presencia de septos fibrosos y de colaterales adyacentes a los tractos portales. En algunos estudios se ha observado que la presencia de vasos colaterales es frecuente y que estos podrían funcionar como *shunts* intrahepáticos drenando sangre portal a partir de ramas obliteradas. El aumento de presión portal podría disminuir tras el desarrollo de éstas colaterales.

Hasta en un tercio de los casos de HPI, se pueden encontrar nódulos de hiperplasia hepatocelular o nódulos de regeneración. La atrofia y la hiperplasia nodular en el parénquima hepático son secundarios a la isquemia crónica en la HPI, aunque no está todavía claro porque los nódulos de hiperplasia celular son frecuentes en unos casos y no aparecen en otros. Éstos cambios nodulares son similares a los que se encuentran en la hiperplasia nodular regenerativa, la hiperplasia nodular focal, la transformación nodular parcial y los nódulos macroregenerativos hepáticos, la diferencia es que en la HPI tanto la distribución como la morfología de los nódulos de regeneración es incompleta e inmadura.

Las ramas portales en su parte terminal o sublobular presentan fibrosis excéntrica sin una clara evidencia de compresión luminal u oclusión. Los cambios en ramas portales incluyen fibroelastosis, fleboesclerosis, dilatación venosa portal y obliteración y dilatación capilar. Éstos cambios suelen ser heterogéneos y dependen de la localización y del paciente, reflejando posiblemente el momento evolutivo de ésta entidad. Los tractos portales presentan un intenso depósito de colágeno, generalmente alrededor del vaso, que en ocasiones adopta forma de pincho que crece como un septo fibroso en el parénquima hepático. La densa fibrosis porta podría ser secundaria a alteraciones en la síntesis y la degradación de la matriz extracelular. En algunas biopsias hepáticas, practicadas en fases evolutivas más tempranas, se pueden observar tractos portales con gran infiltración linfocitaria.

En la HPI también puede observarse fibrosis alrededor de los ductos biliares interlobulillares y septales de mediano calibre. Esto podría ser secundario a la insuficiencia vascular en plexos peribiliares ya que sus alteraciones recuerdan a los efectos adversos de las quimioembolizaciones que se practican para el tratamiento de otras patologías



hepáticas. Es posible que la compresión de los vasos portales por el desarrollo de fibrosis portal o la hipoperfusión arterial produjera los cambios en los ductos biliares en la HPI.

### I.3.f CLASIFICACIÓN:

La mayoría de las alteraciones hepáticas en la HPI se producen por una larga exposición a procesos de hipoperfusión secundarios a la obliteración de ramas portales, por lo que los cambios histológicos probablemente sigan un curso evolutivo paralelo al curso clínico de la enfermedad. Lamentablemente se sabe poco acerca de la evolución de los cambios histológicos y así como la mayoría de las enfermedades crónicas hepatocelulares, biliares o vasculares tienen como resultado común el desarrollo de cirrosis hepática, esto también podría suceder en la HPI.

Nakanuma et al. [91] propuso una clasificación morfológica basada en pruebas de imagen y piezas de autopsias. Los factores que se deben valorar según este sistema son tres: la presencia o ausencia de atrofia en parénquima hepático periférico, el peso (o tamaño) del hígado y la obstrucción de la vena porta o alguna de sus ramas principales. La evaluación del peso o la atrofia hepática se puede realizar por diferentes técnicas en especial por la TAC abdominal. La atrofia en el parénquima subcapsular se puede valorar mediante RMN o TAC con contraste; y es característico la proximidad de las ramas portales de mediano calibre entre sí y con la superficie hepática. La portografía demuestra la falta de correcta vascularización entre la superficie hepática y ramas portales periféricas. Esas regiones periféricas sufren un realce en fases arteriales. La valoración del sistema portal se puede realizar mediante ecografía doppler, TAC o RMN hepática.

Con éstos parámetros, Nakanuma estableció 4 estadios en la HPI:

- Estadio I: Ausencia de atrofia hepática con superficie capsular lisa.
- Estadio II: Atrofia del parénquima periférico con superficie hepática levemente nodular. Al corte, se puede observar atrofia en áreas subcapsulares y obliteración de las ramas portales proximales a la capsula hepática.
- Estadio III: Atrofia de todo el parénquima con superficie hepática nodular. Al corte, se pueden observar distintos grados de atrofia subcapsular.

- Estadio IV: Presencia de trombosis obstructiva de ramas portales importantes o del tronco portal completo. Esta fase es considerada como la superposición del tromboembolismo de la vena porta en cualquier de los estadios anteriores siendo más frecuente en estadios II y sobre todo en estadio III. En autopsias el estadio IV es relativamente común. La trombosis del tronco portal o de sus ramas intrahepáticas principales es un factor independiente de mal pronóstico en cualquier estadio previo.

### I.3.g MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Las manifestaciones clínicas son secundarias por lo general a la hipertensión portal y la forma de presentación más frecuente - hasta el 85% en algunas series - es la hemorragia digestiva [57]. Otras forma de presentación son la palpación por el propio paciente de una masa en hipocondrio izquierdo por esplenomegalia y en menor frecuencia la descompensación edemoascítica [57] [58]. En algunos trabajos se ha descrito que existen diferencias notables en las manifestaciones clínicas de la FPNC y la HPI. Así, el sangrado por varices esofágicas puede llegar al 65- 94% en el caso de la FPNC mientras que solo llega a ser del 30-40% en la HPI [51, 58, 97, 98]. Del mismo modo, la presencia de esplenomegalia ha sido descrita en el 69% de los pacientes con FPNC frente al 48% en los pacientes con HPI[99]. Sin embargo, en otras series no se han encontrado diferencias entre las manifestaciones clínicas de ambas entidades [58]

Es rara la presencia de encefalopatía hepática ya que las funciones de síntesis hepáticas están mantenidas hasta fases finales de la enfermedad, con prevalencias del 7% en algunas series.[13, 100]

La anemia es un hallazgo frecuente en la mayoría de los pacientes, con HPI y puede ser microcítica e hipocrómica en relación a pérdidas por sangrado digestivo, o normocítica y normocrómica por el hiperesplenismo. La leucopenia y la trombocitopenia también pueden observarse debido, en parte, al incremento de volumen plasmático y atrapamiento esplácnico. La médula ósea es hiper celular. Se han descrito alteraciones en la coagulación y en la función de las plaquetas, así como un estado leve de coagulación intravascular diseminada secundario a endotoxemia o a la existencia de colaterales portosistémicas [57, 101] Las pruebas bioquímicas hepáticas pueden ser normales o estar levemente alteradas.

## INTRODUCCIÓN

En el estudio de Dhiman con 151 pacientes, el 9% presentaban hiperbilirrubinemia, el 18 % elevación de la AST y el 10% elevación de la ALT. Presentaron hipoalbuminemia el 17% de los pacientes [58].

### I.3.h ALTERACIONES HEMODINAMICAS:

La presión venosa portal está significativamente elevada tanto en la cirrosis hepática como en la HPI. En la HPI existe un incremento en el flujo de sangre venosa hepática, del diámetro portal y de las resistencias vasculares presinusoidales mientras que existe una disminución en el flujo arterial hepático y los cortocircuitos arterio-portales son despreciables. La portografía demuestra dilatación del hilio portal hepático y de sus ramas principales intrahepáticas, divisiones irregulares en ramas periféricas y a menudo obstrucciones bruscas y áreas avasculares en el parénquima subcapsular. Son características algunas alteraciones como las anastomosis veno-venosas hepáticas en ángulo recto entre ramas principales y sus tributarias, con ramas portales de mediano y gran calibre de contorno liso u ondulado dando una imagen en “sauce llorón”. [80, 91]

El GPVH puede ser normal o estar mínimamente alterado en aproximadamente la mitad de los pacientes [2, 57, 91]; lo que se debe por un lado a que en ésta entidad el principal problema se desarrolla en ramas portales presinusoidales y por otro a la aparición de colaterales veno-venosas que disminuyen la presión postsinusoidal y en venas suprahepáticas.

Ya en 1987, Sarin et al, comparó los estudios hemodinámicos en pacientes con HPNC y con cirrosis establecida, haciendo notar que la presión venosa hepática enclavada en los pacientes con HPNC era de  $9,1 \pm 3,7$  mmHg y de  $25,8 \pm 6,4$  mmHg en los pacientes cirrosis. Sin embargo, no existían diferencias cuando se medían las presiones a nivel intraesplénico e intravaricoso. El autor resaltó la infraestimación de la hipertensión portal en la HPNC cuando se emplea el método tradicional de cateterismo por vía suprahepática [102, 103]. En 2012 otro estudio similar llevado a cabo en el Hospital Clinic de Barcelona comparó 39 pacientes diagnosticados de HPI con un grupo control con HTP secundaria a cirrosis hepática. En un 49% de los pacientes con HPI se encontraron comunicaciones veno-venosas, en 12 pacientes con HPI las mediciones del GPVH fueron  $<5$  mmHG y los 27

restantes tenían el GPVH tuvo un valor medio de  $7,1 \pm 3,1$  mmHg. Éstas mediciones significativamente mas bajas que el los pacientes con cirrosis hepática en los que el valor medio de GPVH fue de  $17 \pm 3$  mmHg [104] . Y en 2014 otra serie similar de 64 pacientes en los que se realizó estudio hemodinámico demostró comunicaciones veno-venosas en 20 casos (31%) , con medición adecuada en 50 pacientes en los que se encontró en 8 pacientes valores dentro de la normalidad del GPVH ( $<5$  mmHg), en 22 pacientes valores entre 6-10 mmHg y en 20 pacientes valores  $>20$  mmHg. [100]

### I.3 i DIAGNÓSTICO:

Uno de los principales problemas para el diagnóstico de ésta entidad es la necesidad de realizar múltiples pruebas diagnósticas, en muchos casos invasivas, para determinar la presencia de todos los criterios diagnósticos de la enfermedad, así como la ausencia de una única prueba diagnóstica confirmatoria. Tras el diagnóstico de hepatopatía e hipertensión portal es necesario descartar otras causas de enfermedad hepática incluyendo las hepatitis víricas por VHB y/o VHC, las hepatopatías metabólicas como hemocromatosis, enfermedad de Wilson y déficit de alfa-1 antitripsina; y también la hepatitis autoinmune.

La ecografía o la TAC hepática pueden revelar una estructura normal con una superficie hepática lisa, siendo útiles también para la valoración de la atrofia del parénquima subcapsular, existencia de nódulos de regeneración o la permeabilidad en la vena porta, su trombosis o la de su ramas principales. La elastografía transitoria, método no invasivo que valora la rigidez hepática, es una herramienta útil para diferenciar a los pacientes con cirrosis hepática de aquellos con HPI. En un estudio, el valor medio de rigidez hepática en pacientes con HPI fue de 9,2 kPa, significativamente menor que en pacientes con cirrosis cuyo valor medio de rigidez hepática era  $>14$  kPa.[105] . En otro estudio se comparó la rigidez hepática y esplénica en 17 pacientes con HPI, 25 con cirrosis hepática, 20 con hepatopatía crónica y 20 controles normales. La mediana de la rigidez hepática en el grupo de HPI fue significativamente menor que en el grupo de cirrosis hepática, y similar al del grupo con hepatopatía crónica. Sin embargo, tanto la rigidez esplénica como el cociente de rigidez esplénica/hepática fueron significativamente más altos en el grupo de HPI que en los dos grupos restantes; hallazgos que sugieren que la elastometría de transición

hepática y esplénica puede ser un método prometedor para el diagnóstico de HPI [106]. Los hallazgos típicos de la portografía en pacientes con HPI es la falta de correcta vascularización entre la superficie hepática y ramas portales periféricas. Esas regiones periféricas sufren un realce en fases arteriales. El estudio hemodinámico hepático, con la obtención de biopsia hepática transyugular y una imagen radiológica de las venas suprahepáticas, es una herramienta adecuada para el diagnóstico de la HPI.

La realización de exploraciones más agresivas, como una portografía directa con medición de la presión portal debería reservarse para confirmar aquellos casos en los que el cateterismo de venas suprahepáticas no sea posible, o en los cuales el diagnóstico sea dudoso.

Finalmente, con los datos recogidos y siguiendo los criterios de los tres grupos de investigación: El comité de investigación nacional Japonés [54-56] , la APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver) [61] y los criterios propuestos por Schouten [44] podríamos llegar a su diagnóstico definitivo.

### I.3.j PRONÓSTICO:

La supervivencia de los pacientes con HPI es menor que la de la población general, sin embargo el pronóstico de estos pacientes es mejor que el de los pacientes con hipertensión portal secundaria a cirrosis dado que la función de síntesis hepática se mantiene preservada hasta fases finales de la enfermedad [107]. Las principales causas de complicación y fallecimiento son las derivadas de la hipertensión portal como la hemorragia digestiva por varices esofágicas o la ascitis refractaria, siendo ésta última un marcador de mal pronóstico.

A pesar de que la HPI podría parecer una entidad de curso benigno, son muchos los estudios que hablan de una progresión a la insuficiencia hepática grave probablemente por reducción del flujo portal y atrofia del parénquima hepático secundario [44]. En un estudio con 59 pacientes, 7 de ellos progresaron a insuficiencia hepática terminal y ascitis refractaria tras una mediana de 8,6 años después del diagnóstico [108] .

Es importante destacar que la trombosis portal es más frecuente en pacientes con HPI que en pacientes con cirrosis hepática [86]. La trombosis portal ha sido particularmente frecuente en los casos de HPI en pacientes con infección por VIH que en algunas series ha llegado a ser del 75%[89]. Este hecho ha hecho plantearse a algunos investigadores la posibilidad de que la propia infección por VIH, o su tratamiento, puedan desempeñar un papel independiente en el desarrollo de la trombosis de la vena porta [100]. La trombosis portal en éstos pacientes implica un peor pronóstico. [100]

### I.3.k TRATAMIENTO:

El tratamiento de los pacientes de sus complicaciones y presenta pocas diferencias con el tratamiento de pacientes con hipertensión portal de origen cirrótico. Es de capital importancia evitar la hemorragia digestiva secundaria al sangrado por varices esofágicas lo que puede lograrse mediante la profilaxis primaria y secundaria médico con betabloqueantes [109]. El uso de técnicas endoscópicas como la ligadura de varices o la escleroterapia no han demostrado ser superiores al tratamiento médico con betabloqueantes no cardiosselectivos (propanolol) [110]. En algunos pacientes puede estar indicada la colocación de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). En éstos pacientes, la encefalopatía hepática tras el procedimiento son menos frecuentes que en pacientes con cirrosis hepática debido a la conservación de la función hepática hasta estadios finales de la enfermedad.

El tratamiento con anticoagulantes orales se ha propuesto en muchos estudios dado el papel importante en el desarrollo de ésta enfermedad de estados procoagulantes. Sin embargo, sigue siendo motivo de debate en muchos estudios dado que la principal complicación es el sangrado por varices esofágicas. Por esto se debe considerar la anticoagulación en pacientes con procesos protrombóticos subyacentes que desarrollen una trombosis portal [44, 89]. Muy pocos pacientes con HPI deben ser sometidos a trasplante hepático [57, 98]. Las indicaciones de trasplante son la hipertensión portal inmanejable médicamente, el síndrome hepatopulmonar, la insuficiencia hepática grave progresiva y en menos casos la encefalopatía hepática grave [44, 111]. La esplenectomía o la embolización esplénica parcial se ha realizado en algunos casos de hiperesplenismo

grave complicando la HPI pero apenas existen datos para conocer la eficacia y seguridad de este procedimiento en pacientes con esta enfermedad [112] .

### ***1.4. HPI EN PACIENTE CON INFECCION POR VIH:***

En los últimos años se han publicado series de pacientes con infección por VIH y manifestaciones de hipertensión portal grave en los que la biopsia hepática mostraba una gran variedad de lesiones como la hiperplasia nodular regenerativa o la esclerosis hepatoportal, casi siempre en ausencia de fibrosis hepática avanzada o cirrosis [88]. No hay un claro acuerdo sobre la prevalencia de HPI en pacientes infectados por VIH, pero de algunos estudios se deduce que es mayor en este grupo que en la población general [113].

Se han propuesto varios mecanismos patogénéticos para explicar la causa de esta asociación incluyendo la acción del propio VIH, la translocación bacteriana intestinal, la exposición a los algunos fármacos antirretrovirales o la existencia de un estado protrombótico. En estudios de casos y controles no se ha observado diferencias significativas entre las cifras de linfocitos T CD4+ de pacientes infectados por VIH con y si HPI lo que ha inducido a los autores a proponer que la inmunosupresión no debe ser un factor de importancia en la patogenia de esta enfermedad [90,114]. Se describen los niveles de CD4 y CV de los principales estudios en la Tabla 2. En un estudio Francés de pacientes infectados por VIH con hiperplasia nodular regenerativa de larga evolución se describieron importantes alteraciones en los estudios de coagulación. Los autores, compararon 13 pacientes VIH positivos con HNR con otros 16 pacientes VIH positivos sin enfermedad hepática y con 7 pacientes diagnosticados de HNR sin infección por VIH durante el mismo periodo de tiempo. En los pacientes con HNR y VIH positivos se encontró una disminución estadísticamente significativa de las concentraciones séricas de proteína S activada en comparación con los otros dos grupos. En un paciente con VIH se documentó una mutación en el gen G1691A del factor V Leiden y otro paciente una mutación en el gen G20210A del factor II. En este estudio se realizó portografía del hígado explantado a un paciente VIH positivo con HNR que tuvo que ser sometido a trasplante hepático y se demostraron lesiones obliterativas de las ramas distales de la vena porta [115]. En otro

estudio llevado a cabo en EEUU con 11 casos de pacientes con infección por VIH e HPI se describió que 8 tenían alteraciones en la coagulación de los cuales 6 tenían déficit de proteína S [68]. Hay que tener en cuenta que algunos autores han relacionado la disminución de síntesis de proteína C y S con una disminución de la actividad de síntesis hepática y proponen que el estado protrombótico podría ser una consecuencia de la enfermedad hepática y no la causa [90].

Uno de los aspectos más relevantes de la HPI en pacientes infectados por VIH es el posible papel de algunos fármacos antirretrovirales en la patogenia de esta enfermedad. La primera mención a esta posibilidad se hizo en un trabajo del Hospital Monte Sinaí de Nueva York publicado en 2007 en donde se comunicaban 4 pacientes con infección por VIH de larga evolución que presentaban datos de hipertensión portal con biopsias hepáticas compatibles con esclerosis hepatoportal, en éste estudio los pacientes habían recibido TARGA durante 3 años de media y los autores aventuraron la hipótesis de que la enfermedad podría estar relacionada con la exposición prolongada a los fármacos antirretrovirales [66] En 2008 en un estudio con 11 pacientes infectados por VIH con HPI se encontró una asociación de la enfermedad con la exposición prolongada a didanosina [116, 68, 117]. En 2009 en un estudio de casos y controles llevado a cabo en la Cohorte Suiza de VIH se identificaron 15 pacientes con HPI desde el establecimiento de la cohorte en 1988. Los autores seleccionaron 5 controles por cada caso y pareándolos por ausencia de infección por VHB y VHC y similar fecha de infección por VIH. Se pudo demostrar que los pacientes con HPI habían estado mayor tiempo expuestos a análogos a nucleósidos que los controles y se encontró una asociación estadísticamente significativa entre HPI y exposición a didanosina [118]. Ese mismo año, en un estudio del Hospital Clinic de Barcelona con 8 pacientes se realizó una descripción detallada de las características clínicas de los pacientes, siete de los cuales habían recibido didanosina durante una media de 4 años de duración [115] En 2010 se publicaron los resultados de un estudio de 11 pacientes en el Hospital San Carlos III en Madrid, con 11 pacientes con HPI e infección por VIH de larga evolución todos ellos con el antecedente haber recibido tratamiento prolongado con didanosina[87].



## INTRODUCCIÓN

Otros investigadores han sugerido que la HPI en pacientes infectados por VIH podría deberse a la conjunción de dos factores primordiales, la lesión endotelial de los vasos portales por la larga exposición a fármacos como la didanosina y por otro la aparición de episodios de pyleflebitis de repetición en contexto de modificación de la flora bacteriana intestinal [114].

En la Tabla 2 presentamos una revisión de los estudios más destacados.

## INTRODUCCIÓN

	Shiano 2007[66]	Maida 2008[114]	Chang 2009[89]	Cesari 2010 [90]	Schouten 2012[113]	Saiffe 2008[68]	Vispo 2010[88]
<b>Número de pacientes (n)</b>	4	32	8	11	16	11	12
<b>Edad media (mediana y RIQ)</b>	49	36 (29/43)	47 (36-57)	47	44.2 (38.4–51.9)	51	47 (28-67)
<b>Sexo H/M</b>	4/0	NC	4/4	7/4	11/5	10/1	10/2
<b>Mecanismo transmisión VIH</b>	NC	HO	HT	HT	HO	NC	HO
<b>CD4 (cells/mL)</b>	<200	261 (70-311)	172	271	225 (165–310)	303 _ 185	9 > 200
<b>CV (copias/ml)</b>	indetectable	4,3 log	95	Indetectable	Indetectable	Indetectable	<50
<b>Tiempo evolución VIH-HPI (mediana de años y RIQ)</b>	NC	7,5	10,5 (6-17)	NC	NC	14 ±7	11
<b>Formas de presentación</b>	4 HDA	NC	6 HDA 1 signos de HTP 1 ascitis	HDA Ascitis Trombosis portal Esplenomegalia	9 HDA 5 alt analíticas y esplenomegalia 1 dolor abdominal 1 alt neurológicas	NC	NC
<b>Rigidez hepática (kPa, mediana)</b>	NC	13,8	8,9	8,1	NC	NC	10,7
<b>GPVH, mmHg – mediana (RIQ)</b>	NC	NC	8 (3,5 – 14,5)	NC	NC	NC	3
<b>Evolución clínica (n)</b>	NC	8 ascitis 8 trombosis portal 5 HDA	6 trombosis portal	NC	éxitus HDA  trombosis portal	3HDA 1trombosis portal 4 ascitis 1 éxitus	6 trombosis portal 6HDA 2 ascitis

Tabla 2. Revisión de estudios realizados en pacientes con VIH e HPI. Nota: NC: no conocido, HDA: hemorragia digestiva aguda, HTP: hipertensión portal, HT: hetosexual. HO: homosexual

## ***II. Justificación, hipótesis y objetivos.***

---

### **JUSTIFICACIÓN**

Tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad, las enfermedades hepáticas (principalmente debidas a los virus hepatotropos), y la cirrosis como estadio final de éstas entidades, se han situado como uno de los principales problemas de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados por el VIH.

En los últimos años, se han identificado pacientes con infección por VIH con signos de hipertensión portal grave sin cirrosis hepática establecida y sin una clara etiología. Estos pacientes han sido diagnosticados de hipertensión portal no cirrótica o idiopática, una entidad poco frecuente en países occidentales cuyas causas, fisiopatología y evolución son muy distintas a otras enfermedades hepáticas estudiadas hasta la fecha.

La falta de estudios sobre ésta enfermedad y la ausencia de una técnica diagnóstica específica hace que su prevalencia se pueda infra estimar no dándole la relevancia suficiente, especialmente en pacientes con infección por VIH que parecen ser un grupo de riesgo para el desarrollo de ésta enfermedad.

Este trabajo pretende recoger un número amplio de pacientes diagnosticados de HPI para contribuir al conocimiento de su etiología, fisiopatología, métodos diagnósticos y sobre todo su evolución clínica. El fin último es adquirir el suficientemente conocimiento de todos estos aspectos para facilitar su diagnóstico precoz y mejorar el tratamiento y el pronóstico los pacientes.

### **HIPÓTESIS**

Las hipótesis de esta tesis son las siguientes:

1. Los pacientes con infección por VIH son un grupo de población con riesgo aumentado para desarrollar HPI.
2. Es posible que la exposición prolongada a determinados fármacos antirretrovirales juegue algún papel en el desarrollo de esta complicación.
3. La presentación clínica y la evolución de la HPI en pacientes infectados por el VIH no es diferente a las de los pacientes no infectados por VIH

## **OBJETIVOS**

### **1. Objetivo principal**

1.1. Describir las formas de presentación clínica y el curso evolutivo de la HPI en pacientes infectados por el VIH

### **2. Objetivos secundarios**

2.1. Estudio de la hemodinámica portal en la HPI en pacientes infectados por el VIH

2.2. Medición de la rigidez hepática medida por elastometría de transición en la HPI en pacientes infectados por el VIH

2.3. Análisis de los hallazgos en la tomografía computadorizada con fases arteriales y portales.

2.4. Estudio de factores protombóticos en pacientes infectados por VIH con HPI

2.5. Estudio de la posible asociación entre uso de fármacos antirretrovirales y la HPI en pacientes infectados por el VIH.

2.6. Estudio comparativo de la HPI en pacientes con y sin infección por VIH

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS:**

---

#### III.1 DISEÑO

Estudio observacional retrospectivo multicéntrico de casos y controles

#### III.2 SELECCIÓN DE PACIENTES:

Los pacientes infectados por VIH con HPI fueron identificados retrospectivamente mediante la revisión de las bases de datos de pacientes infectados por VIH durante 12 años (1999 a 2011), de 6 grandes centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid.

\* H.G.U. Gregorio Marañón

\* H.G.U. Ramón y Cajal

\* H.G.U. La Paz

\* H.G.U. Clínico San Carlos

\* H.G.U. de Alcalá de Henares

\* H.G.U. de Móstoles

#### III.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1) Infección por VIH confirmada mediante serología positiva por enzimoimmunoanálisis (EIA) y Western-Blot.

2) Hipertensión portal definida por alguno de los siguientes dos criterios:

1. Aumento del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) determinado por hemodinámica portal

2. Signos clínicos de hipertensión portal como esplenomegalia valorada por ecografía o TAC abdominal, varices esofágicas demostrables en estudio endoscópico digestivo, anemia y/o trombopenia con estudios de función hepática con parámetros dentro de la normalidad o levemente alterados.

3) Ausencia de cirrosis hepática

Se descartó la existencia de cirrosis hepática establecida con biopsia hepática y estudio anatomopatológico o por el Índice de Bonaccini en los casos que no pudo realizarse la biopsia por imposibilidad técnica o por negativa del paciente.

#### 4) Ausencia de las siguientes enfermedades

- \* Neoplasias hematológicas crónicas
- \* Infecciones parasitarias en el sistema hepatobiliar
- \* Oclusión de venas suprahepáticas
- \* Infección crónica (en algún momento) por alguno de los virus hepatotropos (VHB, VHC, VHD)
- \* Consumo crónico de etanol
- \* Hepatopatía de etiología autoinmune o metabólica (hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1 antitripsina, esteatohepatitis no alcohólica)

### III.4 SELECCIÓN DE CONTROLES

Para este estudio se seleccionaron dos grupos control

Primer grupo control (Pacientes con VIH sin HPI)

\* Se seleccionaron pacientes infectados por VIH sin diagnóstico de HPI, que estaban en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del H.G.U. Gregorio Marañón.

\* Por cada paciente con HPI se seleccionaron 3 controles infectados por VIH del mismo sexo y con una fecha de diagnóstico de VIH en un rango de 2 años con respecto a los pacientes con HPI.

Segundo grupo control (Pacientes con HPI sin VIH)

\* Estuvo integrado por todos los pacientes diagnosticados de HPI sin infección por VIH diagnosticados en el Servicio de Digestivo del Hospital Gregorio Marañón en los últimos 10 años.

### III.5 VARIABLES ANALIZADAS

De cada paciente incluido en este estudio se obtuvo la siguiente información:

Variables Basales

Variables demográficas:

1. Edad
2. Sexo

Variables relacionadas con el VIH:

1. Mecanismo de transmisión del VIH
2. Fecha de diagnóstico de la infección por VIH
3. Cifra de linfocitos T CD4+ nadir
4. Carga viral de VIH en el momento basal
5. Cifra de linfocitos T CD4+ en el momento del diagnóstico de HPI
6. Carga viral de VIH en el momento de diagnóstico de HPI
7. Cifra de linfocitos T CD4+ en la última consulta del estudio
8. Carga Viral de VIH en la última consulta del estudio
9. Estadío clínico del VIH según el CDC al diagnóstico de la hepatopatía.
10. Tratamiento antirretroviral
  - a. Fármacos utilizados
  - b. Tiempo en meses de cada fármaco

Variables relacionadas con la HPI:

1. Formas de presentación



2. Parámetros analíticos bioquímicos

3. Parámetros analíticos hematológicos

Variables recogidas durante el seguimiento

1. Varices esofágicas

Demostradas mediante gastroscopia endoscópica y descripción del grado de dichas varices según la escala Paquet:

- \* Grado I: mínima protrusión en la pared esofágica, usualmente rectas, en un solo cuadrante o telangiectasias e hipervascularización capilar

- \* Grado II: presencia de nódulos o cordones moderadamente protruidos que ocupan dos cuadrantes, rectos o en rosario, calibre pequeño o mediano

- \* Grado III: várices ocupan tres cuadrantes, tortuosas, tamaño mediano o grande, protrusión compromete hasta de la mitad de la luz esofágica, pueden tener signos de color rojo.

- \* Grado IV: várices ocupan cuatro cuadrantes tortuosos, grandes, gruesos que ocupan más de la mitad de la luz esofágica y usualmente tienen signos de color rojo

2. Eventos clínicos relacionados con la hipertensión portal

- \* Ascitis: presencia de signos y síntomas sugestivos de ascitis en la exploración física y confirmados por paracentesis y / o ecografía.

- \* Encefalopatía hepática: presencia de desorientación, asterixis, o ambos, en ausencia de otras causas posibles y después de la exclusión razonable de encefalopatía asociada al VIH (por clínica, pruebas de laboratorio y técnicas de neuroimagen).

- \* Sangrado por varices: confirmación endoscópica

- \* Carcinoma hepatocelular: El diagnóstico de carcinoma hepatocelular se debía basar en pruebas de imagen y / o biopsia según recomendaciones bien establecidas: i) Pruebas de imagen: Lesiones entre 1-2 cm: Hallazgos característicos

de carcinoma hepatocelular (hipervascular con lavado en la fase portal / venosa) en dos técnicas dinámicas (tomografía computadorizada, ecografía o resonancia magnética con contraste). Lesiones mayores de 2 cm: Hallazgos característicos de carcinoma hepatocelular en una técnica de imagen dinámica o alfa-feto proteína (AFP) > 200 ng. li) Biopsia hepática: Si el perfil vascular en las pruebas de imagen no resultaba característico de carcinoma hepatocelular, el diagnóstico debía basarse en la biopsia.

3. Alteraciones en parámetros de laboratorio

4. Técnicas de imagen: Como la ecografía abdominal y la TAC abdominal para estudio de la trombosis portal benigna, no asociada a carcinoma hepatocelular.

5. Medidas terapéuticas (prevención y tratamiento de eventos derivados de la hipertensión portal)

o Fármacos betabloqueantes orales no cardiosselectivos (propanolol).

o Colocación de bandas esofágicas: técnica endoscópica consistente en colocación de bandas elásticas en los últimos 5 cm del esófago mediante un dispositivo que va montado en el endoscopio, ha demostrado ser tan efectiva como la escleroterapia, con menores complicaciones.

o Colocación de derivación intrahepática portosistémica transyugular (TIPS): procedimiento no quirúrgico que consiste en crear una comunicación porto-cava a través del parénquima hepático. Con acceso por la vena yugular interna y la introducción de un catéter a través de la vena cava se llega a la vena hepática derecha y se atraviesa el parénquima hepático, se establece así la comunicación a través de una rama de la vena porta. El stent es una malla tubular de alambre montada en un catéter con balón que, cuando se dilata, establece la comunicación entre ambos circuitos venosos.

o Trasplante hepático.

6. Técnicas Especiales

\* Estudio de hemodinámica portal: Consiste en la introducción de un catéter, en general por vía vena femoral o yugular derecha, guiado mediante control fluoroscópico hacia las venas suprahepáticas, inflando un pequeño balón colocado en la punta del catéter hasta su oclusión se obtiene la presión hepática enclavada (PSHE), esta se corresponde con la presión hepática sinusoidal. Posteriormente, se deshincha el balón del catéter obteniéndose la medición de la presión suprahepática libre (PSHL). La diferencia entre ambas presiones representa el gradiente de presiones entre la vena cava y la porta (GPVH). El GPVH normal se sitúa entre 2 y 5 mmHg y suele ser necesario que este gradiente sea superior a 10 mmHg para que la hipertensión portal sea clínicamente significativa.

\* Rigidez hepática medida por elastometría de transición: Ésta técnica consiste en estimación de la rigidez del tejido hepático mediante la utilización de una sonda la cual emite una vibración de moderada amplitud y baja frecuencia que se transmite al tejido, lo que induce una onda elástica que se propaga a través del hígado. Los pulsos de ultrasonido permiten seguir la onda y medir la velocidad. La velocidad de propagación de la onda se relaciona directamente con la rigidez del tejido (cuanto más duro es el tejido más rápido se propaga la onda, y por lo tanto más avanzada estará la fibrosis). Esta velocidad se mide en kilo pascales (kPa). Las mediciones se toman en el lóbulo derecho del hígado a través de los espacios intercostales, con el paciente acostado en decúbito dorsal y el brazo derecho en abducción máxima. Ésta técnica evalúa la fibrosis en un volumen comparable al de un cilindro de 10 mm de diámetro por 40 mm de largo, entre los 25 mm y 65 mm debajo de la superficie de la piel; esto corresponde a un volumen por lo menos 100 veces mayor que el de una biopsia hepática.

\* Tomografía axial computadorizada helicoidal con contraste en fases arteriales, venosa precoz y tardía: Técnica de TAC que permite estudiar el hígado sucesivamente en fase arterial y en fase portal, conocido como TAC helicoidal bifásica. La exploración hepática en fase arterial consiste en estudiar el hígado durante la fase inicial de la administración de contraste (a partir de 20s después del inicio de la inyección). Durante esta fase llega sangre con contraste por vía arterial, pero también llega una cantidad cuatro veces superior de sangre por vía portal sin contraste y, por ello, el hígado

permanece relativamente hipodenso en la fase arterial, las lesiones hipervasculares, captan intensamente el contraste en el contexto de un hígado que persiste relativamente hipodenso porque aún no ha recibido sangre opacificada por vía portal. La exploración hepática en fase portal consiste en estudiar el hígado cuando llega suficiente cantidad de sangre opacificada a los sinusoides portales más periféricos y difunde al espacio extravascular. Esta fase empieza 60-70 s después del inicio de la inyección. Durante esta fase se obtiene la máxima captación parenquimatosa de contraste. Con esta técnica se pueden estudiar: i) Estudio vascular: sistema porta, arteria hepática, venas suprahepáticas, ii) Signos de hipertensión portal, iii) Alteraciones parenquimatosas: LOES (hepatocarcinoma, metástasis hepáticas...), nodularidad superficial, colangiopatía.

\* Estudio de factores protombóticos:

o Estudio de anticuerpos antifosfolípidos con la detección de: Ac. Anticardiolipina IgG, Ac. Anticardiolipina IgM, Ac. Anti-Beta 2 GPI IgG, Ac. Anti-Beta 2 GPI IgM.

o Estudio de diátesis trombótica: tiempo de protrombina, INR, A.P.T.T, tiempo de trombina, antitrombina funcional, Proteína C, Proteína S, plasminogeno funcional.

o Estudio de concentraciones de homocisteína total en suero.

o Estudio genético de la mutación 20210 G>A del gen F2 (protrombina) y la mutación 1691 G>A del gen F5 (factor V de Leiden).

### III.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresaron como frecuencias y porcentajes en las variables categóricas y como mediana y rango intercuartílico (percentil 25, percentil 75) en las variables numéricas.

La probabilidad acumulada de desarrollar trombosis portal durante el seguimiento se llevó a cabo mediante el estimador de Kaplan Meier.

Para el estudio del posible asociación entre exposición a fármacos antirretrovirales y desarrollo de HPI calculamos la exposición (pacientes año) a todos los fármacos antirretrovirales utilizados por los pacientes. Inicialmente calculamos el

cociente de riesgo crudo de HPI por año de exposición a cada uno de los fármacos antirretrovirales por regresión logística univariante. Posteriormente calculamos el cociente de riesgo ajustado por año de exposición a cada uno de los fármacos antirretrovirales en dos modelos de regresión logística multivariante. Las variables de ajuste en el primer modelo fueron edad, sida clínico, cifra nadir de linfocitos T CD4+, carga viral del VIH (detectable o indetectable). En el segundo modelo se utilizaron estas mismas variables y además se ajustó por los años de exposición al resto de fármacos antirretrovirales.

En todos los casos se consideraron como significativos aquellos resultados cuyo valor de P asociado a la prueba de contraste fue menor o igual a 0,05.

El paquete estadístico utilizado ha sido IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

## ***IV. RESULTADOS:***

---

### **IV.1 OBJETIVO PRIMARIO:**

#### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CURSO EVOLUTIVO DE LA HPI EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH**

En nuestro estudio se identificaron 26 pacientes con infección por VIH que habían sido diagnosticados de HPI en los centros participantes desde 1999 a 2011. Los pacientes por centro fueron

- H.G.U. Gregorio Marañón : 12 pacientes
- H.G.U. Ramón y Cajal: 4 pacientes.
- H.G.U. La Paz: 3 pacientes.
- H.G.U. Clínico San Carlos: 3 pacientes.
- H.G.U. de Alcalá de Henares: 2 pacientes.
- H.G.U. de Móstoles: 2 pacientes.

El diagnóstico de HPI se realizó en pacientes que presentaron signos clínicos de hipertensión portal como esplenomegalia valorada por ecografía o TAC abdominal, varices esofágicas demostrables en estudio endoscópico digestivo, anemia y/o trombopenia con estudios de función hepática con parámetros dentro de la normalidad o levemente alterados, con exclusión tanto de enfermedades hematológicas, infecciones parasitarias en el sistema hepatobiliar y oclusión de venas hepáticas, como de otras causas de hepatopatía como infecciones virales (VHB, VHC, VHD), alteración en metabolismo del hierro o del cobre, o hepatopatía de causa autoinmune.

Se realizó estudio anatomopatológico con biopsia hepática para excluir diagnóstico de cirrosis hepática en 24 pacientes. Se utilizó el Índice de Bonaccini para este cometido en otros 2 pacientes.

## IV.1.a CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

**Variables demográficas**

Los pacientes eran mayoritariamente varones con una mediana de edad de 49 años (Tabla 1).

**Tabla 1.** Variables demográficas

Característica	N=26
<b>Sexo – n (%)</b>	
Varón	18 (69,2)
Mujer	8 (30,8)
<b>Edad - mediana (RIQ)</b>	49 (42,5 – 57)

**Variables relacionadas con el VIH**

La mediana de tiempo que transcurrió desde la fecha de diagnóstico de infección por VIH y el diagnóstico de HPI fue de 12 años (RIQ: 8,5-16 años).

La práctica de riesgo mayoritaria como mecanismo transmisor de la infección por VIH fue la vía sexual de los cuales la más frecuente fue la heterosexual en 14 pacientes seguida de la homosexual en 8, en 1 caso la causa de la infección fue por accidente laboral en una enfermera de un centro hospitalario y en tres casos no se conoce el mecanismo, en ningún caso de los identificados fue por adicción a drogas por vía parenteral (Tabla 2)

En el momento del diagnóstico de HPI, 8 (30,6%) de los pacientes habían padecido alguna enfermedad indicadora de sida clínico y la mediana del nadir de CD4+ era de 195 células/mm<sup>3</sup> (Tabla 2). Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento antirretroviral, la cifra basal de CD4+ era de 303 células/mm<sup>3</sup> y 22 (96%) tenían carga viral de VIH indetectable (Tabla 2).

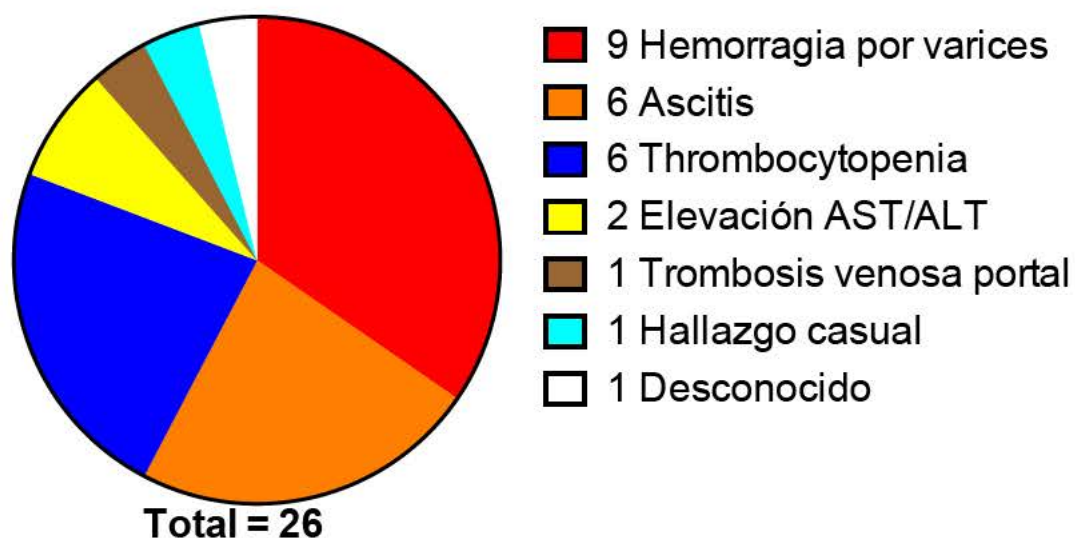
**Tabla 2.** Características relacionadas con la infección por VIH

Parámetros virológicos	n=26
<b>Vía de adquisición del VIH – n (%)</b>	
Relaciones heterosexuales	14 (53,8)
Relaciones homosexuales	8 (30,7)
Accidente laboral	1 (3,8)
Desconocido	3 (11,5)
<b>Categoría clínica del CDC – n (%)</b>	
A	13 (50)
B	5 (19,2)
C	8 (30,8)
Nadir de CD4+/mm3 – mediana (RIQ) (n=21)	195 (281-54)
Tratamiento antirretroviral – n (%)	26 (100)
CD4+/mm3 al diagnóstico– mediana (RIQ) (n=21)	303 (446,5- 253)
ARN-VIH < 50 copias/uL – n (%)	22 (96)

#### IV.1.b FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LA HPI

Los acontecimientos que motivaron el diagnóstico de HPI se describen en la **figura 1**. Los más frecuentes fueron la hemorragia por varices esofágicas, seguido de la descompensación ascítica y la trombocitopenia.





**Figura 1.** Formas de presentación de la HPI

#### IV.1.c PRUEBAS DE LABORATORIO

En la hematimetría, las alteraciones más características fueron la anemia y la trombocitopenia (Tabla 3). Las pruebas bioquímicas incluyendo AST, ALT y albúmina sérica resultaron normales o casi normales en la mayoría de los pacientes. También resultó normal el INR (international normalized ratio)

Tabla 3. Determinaciones analíticas en pacientes con HPI

Parámetros	n=26
Hemoglobina / g/dL – mediana (RIQ)	12,6 (14-11)
Leucocitos / 10E3/ $\mu$ L – mediana (RIQ)	4,95 (6,25-4,02)
Plaquetas / 10E3/ $\mu$ L – mediana (RIQ)	105 (138 -75)
AST / U/L – mediana (RIQ)	36,5 (54-23,75)
ALT / U/L – mediana (RIQ)	40 (61,5- 26)
GGT / U/L – mediana (RIQ)	95 (163,5-47.5)
FA / U/L – mediana (RIQ)	135 (166-95.5)

<b>LDH / U/L – mediana (RIQ)</b>	190 (378,5 -153,5)
<b>Creatinina / mg/dL – mediana (RIQ)</b>	0,8 (1-0,7)
<b>Albúmina / g/dL – mediana (RIQ)</b>	4 (4,32- 3,4)
<b>INR mediana (RIQ)</b>	1 (1,16-0,3)

#### IV.1.d BIOPSIA HEPÁTICA

Se realizaron biopsias hepáticas en 23 pacientes, descartándose en todos la cirrosis hepática. Además, en ningún caso había actividad necroinflamatoria ni existencia de fibrosis en puentes.

En dos pacientes la biopsia hepática fue informada como normal.

En los 21 pacientes restantes, el patólogo describió algún tipo de cambio histológico entre los que destacaron la expansión ligera de los espacios portales, la esclerosis vascular en venas hepáticas y portales, ectasias sinusoidales, y áreas nodulares regenerativas e hiperplásicas.

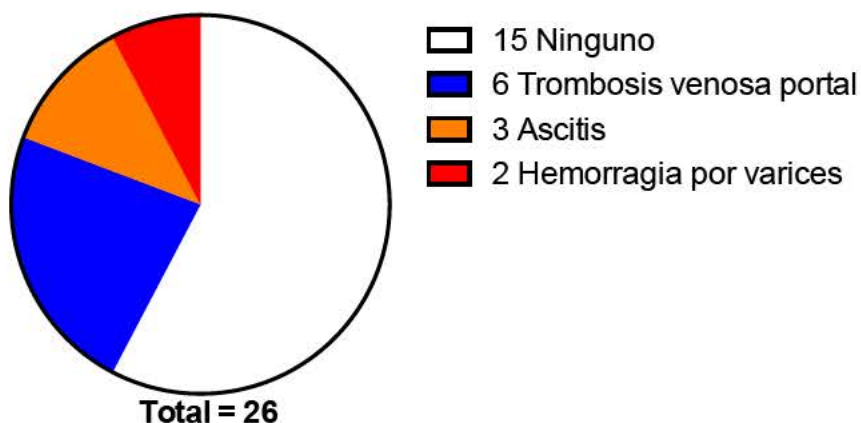
#### IV.1.e SEGUIMIENTO CLÍNICO

Se realizó un seguimiento de los 26 pacientes durante una mediana de tiempo de 13 años (RIQ de 8-16 años) desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha del final del estudio en Junio/2011.

Se practicó endoscopia alta para cribado de varices esofágicas en 22 pacientes y en todos se demostró la presencia de varices esofágicas.

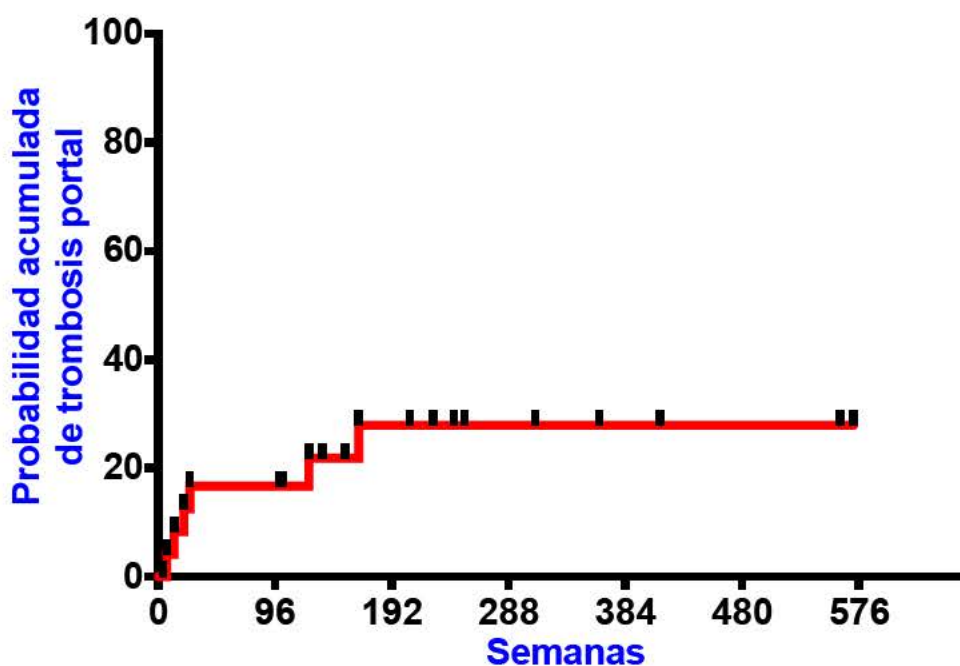
- Grado I: 1 caso.
- Grado II: 13 casos.
- Grado III: 8 casos.
- Grado IV: ningún caso.

Durante el seguimiento, 11 pacientes presentaron eventos clínico relacionado con la hipertensión portal. El más frecuente fue la trombosis venosa portal (6 pacientes), seguido de la descompensación ascítica (3 pacientes) y la hemorragia digestiva por varices esofágicas (2 pacientes) (**Figura 2**)



**Figura 2.** Eventos clínicos durante el seguimiento de pacientes infectados por VIH con HPI

La probabilidad acumulada de padecer trombosis portal (la complicación más frecuente) se muestra en la **figura 3**.



Durante el seguimiento clínico se llevaron a cabo diferentes medidas para el tratamiento y la prevención de nuevos eventos derivados de la hipertensión portal:

- Uso de betabloqueantes orales: en 18 casos
- Colocación de bandas esofágicas: en 5 casos
- Colocación de derivación porto-cava (TIPS): en 4 casos

Además, en un paciente con descompensación edemoascítica refractaria al tratamiento médico hubo que practicar trasplante hepática, con buena evolución posterior.

Durante el seguimiento solo falleció un paciente. La causa de la muerte fue hemorragia digestiva aguda por varices esofágicas.

### **IV.2.OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

#### **IV.2.a ESTUDIO DE LA HEMODINÁMICA PORTAL EN LA HPI EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH:**

Se realizó estudio de hemodinámica portal en el momento del diagnóstico o durante el seguimiento en 14 pacientes, en 12 casos no se realizó el estudio por no disponer del equipo necesario en los centros o por negativa del paciente.

En la tabla 4 se describen los resultados del estudio hemodinámico portal en los 14 pacientes. La mediana del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) fue 13 mmHg con rango intercuartílico de 17,25-8,5 mmHg, la mediana de presión suprahepática libre (PSHL) de 23,5 mmHg con rango intercuartílico 33,37-14,62 mmHg y la mediana de la presión suprahepática enclavada (PSHE) fue de 7,75 mmHg con rango intercuartílico de 15,37-5,12 mmHg.

Un hallazgo común de varios estudios fue la obtención en el venograma de un patrón en “sauce llorón” con importantes anastomosis venovenosas, anomalía que puede infra estimar el verdadero valor del GPVH.

**Tabla 4.** Resultado del estudio hemodinámico portal el 14 pacientes infectados por VIH e HPI. GPVH: gradiente de presión venosa hepática. PSHL: Presión suprahepática libre. PSHE: presión suprahepática enclavada.

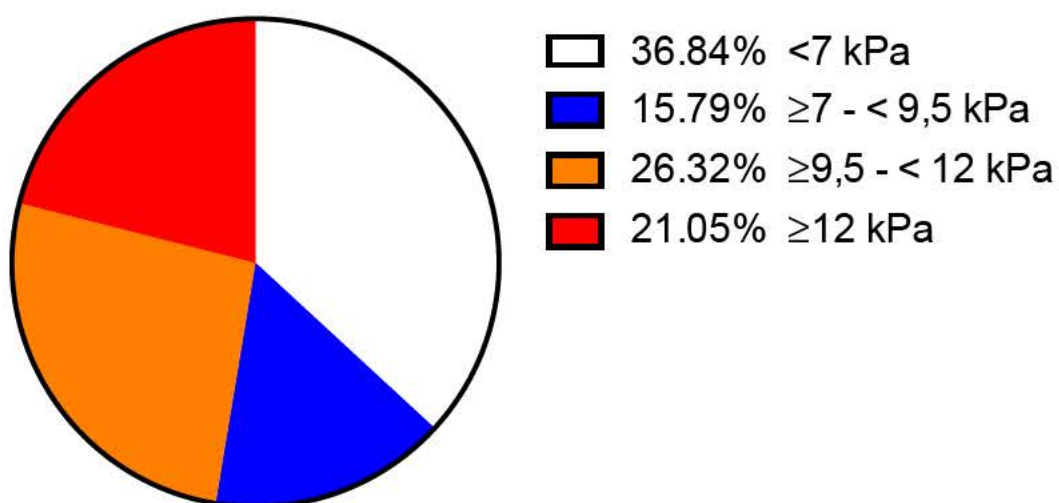
	GPVH mmHg	PSHE mmHg	PSHL mmHg
<b>Paciente 1</b>	9,5	5	14,5
<b>Paciente 2</b>	12,5	2,5	15
<b>Paciente 3</b>	16,5	10,5	27
<b>Paciente 4</b>	4	7	11
<b>Paciente 5</b>	7	5,5	12,5
<b>Paciente 6</b>	13	15,5	28,5
<b>Paciente 7</b>	19,5	8,5	28
<b>Paciente 8</b>	9	5	16
<b>Paciente 9</b>	16		
<b>Paciente 10</b>	21	16	37
<b>Paciente 11</b>	20	15	35
<b>Paciente 12</b>	13	24	37
<b>Paciente 13</b>	2		
<b>Paciente 14</b>	15	5	20

## IV.2 b RIGIDEZ HEPÁTICA MEDIDA POR ELASTOMETRÍA DE TRANSICIÓN.

Se pudo realizar estudio con elastografía de transición a 19 pacientes con infección por VIH e HPI. La mediana de rigidez fue de 9,4 kPa con un IQR de 3,4 – 18,8 kPa.

La distribución de los pacientes según las diferentes categorías de fibrosis fue la siguiente: < 7 kPa: 7 pacientes, De 7 a 9,4 kPa: 3 pacientes, De 9,4 a 12 kPa: 5 pacientes, 12 kPa: 4 pacientes (**Figura 4**)

En 2 con biopsia hepática normal, la elastografía de transición mostró rigidez hepática de 10 Kpa y 10.4 kPa; respectivamente



**Figura 4.** Resultados de la elastografía de transición en 19 pacientes infectados por VIH con HPI

#### IV.2. c. HALLAZGOS EN LA TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA CON FASES ARTERIALES y PORTALES.

Se revisaron las pruebas de imagen realizadas como estudio inicial del proceso y se amplió con realización de nuevas TAC abdominales en 12 pacientes para estudio vascular completo de vena porta, arteria hepática y venas suprahepáticas, los resultados se muestran en la **Tabla 5**.

**Tabla 5.** Hallazgos en la TAC abdominal en 12 pacientes con VIH e HPI para estudio vascular completo

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
VENA PORTA:												
<b>Patencia</b>	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
<b>Permeabilidad</b>	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	S/N
<b>Calibre (mm)</b>	17		16	18	18	19	20	15	15	16	16	16
<b>Trombosis</b>	No	Si	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	Si
<b>TIPS</b>	Si	No	Si	No	Si	No	No	No	No	No	No	Si
ARTERIA HEPÁTICA:												
<b>Permeabilidad</b>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
<b>Calibre (mm)</b>	7	7	6	4	7	7	5	6	5	4	6	5
SIGNOS DE HTP:												
<b>Esplenomegalia (cm)</b>	No (10)	Si (14)	No (11)	Si (22)	Si (17)	Si (13)	Si (22)	Si (13.5)	No (11.7)	Si (16)	Si (17)	Si (14.5)
<b>Circulación colateral</b>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si



RESULTADOS

<b>Ascitis</b>	Si	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No
ALTERACIONES ESTRUCTURALES:													
<b>Estructura del parénquima</b>	HOM	HOM	HET	HET	HOM	HOM	HOM	HET	HET	HET	HET	HET	HET
<b>Nodularidad superficial</b>	No	No	No	Si	Ligera	No	No	No	Ligera	Si	Ligera	No	No
<b>Atrofia hepática</b>	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
<b>LOES (HNR)</b>	Si	Si	No	No	Si	No	No	No	No	Si	No	No	No
<b>Colangiopatía</b>	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Si
<b>Dilatación biliar</b>	Si (leve)	Si (leve)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Si (leve)

Abreviaturas: HOM, homogéneo; HET heterogéneo.

#### IV.2.d. ESTUDIO DE FACTORES PROTOMBÓTICOS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH CON HPI

En los pacientes atendidos en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón se llevó a cabo un estudio completo de la coagulación.

En 6 pacientes se determinaron los siguientes anticuerpos antifosfolípidos: Ac.Anticardiolopina IgG, Ac.Anticardiolipina IgM, Ac.Anti-Beta 2 GPI IgG y Ac. Anti-Beta 2 GPI IgM. En 5 pacientes, el resultado fue negativo y en un paciente se observó la presencia de Ac anticardiolopina IgM (débilmente positivo).

En estos mismos 6 pacientes se determinaron las concentraciones de homocisteína total en suero y resultaron normales en todos ellos.

En 11 pacientes, se investigaron la mutación 20210 G>A del gen F2 (protrombina) y la mutación 1691 G>A del gen F5 (factor V de Leiden) y en ningún caso se encontraron alteraciones en dichos genes.

En esos mismos 11 pacientes se llevó a cabo un estudio completo de diátesis trombóticas (**Tabla 6**). Es de destacar que en 6 de los 11 pacientes se encontró un déficit en los niveles de Proteína S antígeno libre, y en 3 de ellos se encontró un déficit de la proteína C. En otros 2 pacientes se detectaron bajos niveles del porcentaje de antitrombina funcional. No se encontraron alteraciones significativas en el resto de parámetros estudiados.

**Tabla 6.** Estudio de diátesis trombótica en 11 pacientes con VIH e HPI

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11
Tiempo de Protrombina *	12.7	11.5	10.9	14.7	11.9	11.6	10		12.2	11.4	
INR	1.1	1	1	1.27	1.03	1.01	0.9	0.3	1.1	1	1
A.P.T.T *	<b>40.6</b>	30.5	31.6	33.3	31.2	29.5	29	29	34.8	34.9	
Tiempo de Trombina*	17.3	15.1	15.4	15.1	17.2	16.2			21.7	18.8	
Antitrombina funcional:	<b>78%</b>	96.6%	105.8%	<b>73.2%</b>	94%	103%	101%	120%	107%	117%	
Prot. C sustratos cromógeno	<b>62.3%</b>	87.1%	99.3%	<b>66.6%</b>	74.7%	<b>67.9%</b>	93%	98%	103%	97%	
Prot. S Antígeno Libre:	<b>72-53%</b>	92.5%	89%	<b>48.2-42%</b>	<b>52.9-55%</b>	<b>52.6%</b>	74%	115%	101%	<b>69%</b>	108-56%
Plasminógeno funcional	<b>70.2%</b>	93.7%	100.7%	<b>67.2%</b>	77.6%	88%					

Nota: \* segundos

#### IV.2.e. ESTUDIO DE LA POSIBLE ASOCIACIÓN ENTRE USO DE DIDANOSINA E HPI EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Realizamos estudio comparativo analizando la relación entre el tiempo de exposición a fármacos antirretrovirales de alta actividad con el desarrollo de HPI tal y como se detalla en la sección de metodología. Incluimos en el análisis a 23 pacientes con HPI de los que pudimos recoger con detalle toda su historia de exposición a fármacos antirretrovirales así como el grupo control integrado por 3 pacientes sin HPI apareados por sexo y año de diagnóstico de la infección por VIH (+/- 2 años). En total se incluyeron 69 controles seleccionados de la cohorte de pacientes infectados por VIH del Hospital Gregorio Marañón. Pudimos demostrar que en el análisis univariante se documentó un incremento del riesgo de HPI asociado a la exposición a didanosina, abacavir, efavirenz e indinavir. Sin embargo en los 2 modelos ajustados tan solo se documentó un incremento del riesgo de HPI con la exposición a didanosina (**tabla 7 y figura 5**).

**Tabla 7.** Exposición a fármacos antirretrovirales y riesgo de HPI

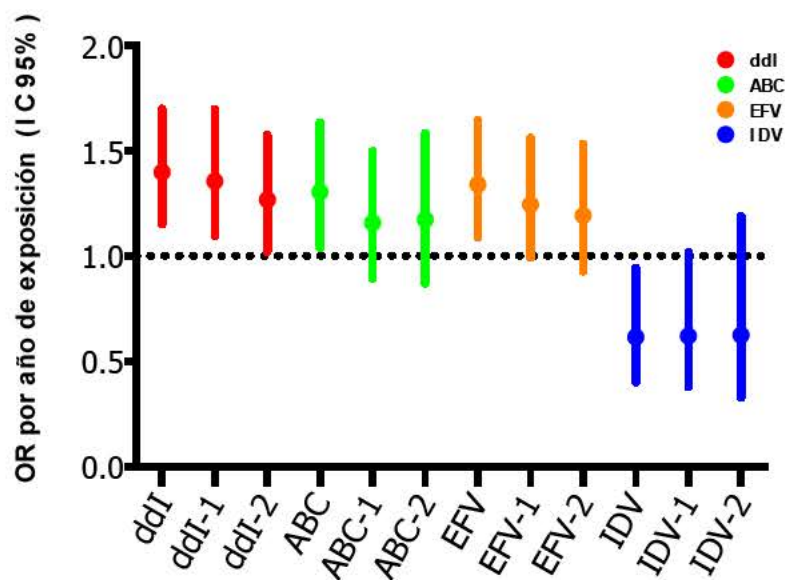
FAR	Exposición PAC/Año	Odds Ratio (IC 95% ) de HPI x año de exposición.					
		OR Cruda	P	OR Ajustada Modelo 1	P	OR Ajustada Modelo 2	P
AZT	243	0.995 (0.820 - 1.206)	.956				
ddl	273	<b>1.398 (1.151 - 1.699)</b>	<b>.001</b>	<b>1.355 (1.094-1.679)</b>	<b>.005</b>	<b>1.267 (1.020-1.574)</b>	<b>.033</b>
ddC	27	1.189 (0.633 - 2.233)	.590				
3TC	370	1.034 (0.868 - 1.231)	.710				
d4T	281	1.038 (0.869 - 1.240)	.678				
ABC	92	1.304 (1.040 - 1.634)	.021	1.157 (0.894-1.497)	.267	1.173 (0.870-1.582)	.294
FTC	52	1.208 (0.800 - 1.826)	.369				

## RESULTADOS

<b>TDF</b>	133	1.069 (0.862 - 1.326)	.545				
<b>NVP</b>	107	0.870 (0.673 - 1.125)	.288				
<b>EFV</b>	158	1.340 (1.091 - 1.645)	.005	1.204 (0.992-1.560)	.059	1.192 (0.927-1.533)	.172
<b>NVF</b>	52	1.382 (0.951 - 2.009)	.090				
<b>ATV/r</b>	27	0.805 (0.426 - 1.5219)	.503				
<b>FPV/r</b>	5	No evaluable					
<b>LPV/r</b>	59	0.937 (0.651 - 1.348)	.725				
<b>SQV/r</b>	28	1.409 (0.917 - 2.163)	.117				
<b>IDV</b>	126	0.615 (0.401 - 0.943)	.026	0.620 (0.378-1.017)	0.58	0.624 (0.327-1.189)	.151

Modelo 1: Ajustado por edad, sida clínico, nadir de CD4, carga viral de VIH(detectable vs indetectable).

Modelo 2: Ajustado por edad, sida clínico, nadir de CD4, carga viral de VIH y exposición acumulada al resto de fármacos.



**Figura 5.** Exposición a fármacos antirretrovirales y riesgo de HPI. Se muestran OR (95%), crudas (1er valor) y ajustadas por 2 modelos (2º y 3er valor). Las variables de ajuste en el primer modelo son: edad, sida clínico, nadir de CD4+ y carga viral de VIH

(detectable vs indetectable). En el modelo 2 se ajustó por estas mismas variables y también por la exposición acumulada al resto de fármacos

#### IV.2. f ESTUDIO COMPARATIVO DE LA HPI EN PACIENTES CON Y SIN INFECCIÓN POR VIH.

Se estudiaron todos los pacientes diagnosticados de HPI sin infección por VIH diagnosticados en el Servicio de Digestivo del Hospital Gregorio Marañón en los últimos 10 años. Encontramos 13 pacientes en los que se analizaron las características demográficas, parámetros de laboratorio, formas de presentación y eventos durante un tiempo de seguimiento de 17 años y estudio de hemodinámica portal tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento. En cuanto a las características basales las únicas diferencias destacables eran la edad más avanzada y el predominio masculino en los pacientes infectados por VIH. No hubo diferencias significativas en cuanto a la presentación clínica ni en las pruebas de laboratorio (**Tabla 8**). Tampoco hubo diferencias significativas en las complicaciones atribuibles a la HPI durante el seguimiento en los dos grupos de pacientes (**Tabla 9**).

**Tabla 8.** Características basales de los pacientes con HPI con y sin infección por el VIH

	Con VIH N=26	Sin VIH N=13
<b>Edad – mediana (RIQ)</b>	49 (42,5-57)	36 (24-63)
<b>Sexo – n (%)</b>		
Hombre	18	6
Mujer	8	7
<b>Presentación clínica – n (%)</b>		
Hemorragia por varices	9 (34.6%)	6 (43.1%)
Descompensación ascítica	6 (23%)	1 (7.6%)
Trombocitopenia	6 (23%)	2 (15,3 %)
Elevación de ALT/AST	2 (7,6 %)	1 (7,6 %)
Anemia	0 (0%)	1 (7,6%)
Accidental	1 (3.8%)	1 (7.6%)



<b>Dolor abdominal</b>	1 (3.8%)	0 (0 %)
<b>No conocido</b>	1 (3,8 %)	1 (7,6 %)
<b>Hemoglobina / g/dL – mediana (RIQ)</b>	12,6 (14-11)	9,4 (11,4- 9,4)
<b>Leucocitos / 10E3/<math>\mu</math>L – mediana (RIQ)</b>	4,95 (6,25-4,02)	3,40 (6,00-3,00)
<b>Plaquetas / 10E3/<math>\mu</math>L – mediana (RIQ)</b>	105 (138 -75)	112 (155 - 730)
<b>AST / U/L – mediana (RIQ)</b>	36 (54-24)	39 (50-23)
<b>ALT / U/L – mediana (RIQ)</b>	40 (61- 26)	39 (54-21)
<b>GGT / U/L – mediana (RIQ)</b>	95 (163,5-47)	65 (165-34)
<b>FA / U/L – mediana (RIQ)</b>	135 (166-95)	98 (180-67)
<b>LDH / U/L – mediana (RIQ)</b>	190 (378 -153)	240 (364-201)
<b>Albúmina / g/dL – mediana (RIQ)</b>	4 (4,32- 3,4)	4,1 (4,4-3,8)
<b>INR mediana (RIQ)</b>	1 (1,16-0,3)	1,7 (1-1,3)

**Tabla 9.** Complicaciones derivadas de la HPI en pacientes con y sin infección por el VIH

Complicación– n (%)	Con VIH N=26	Sin VIH N=13
<b>Aparición de varices esofágicas:</b>		
<b>Grado I</b>	1	2
<b>Grado II</b>	13	2
<b>Grado III</b>	8	5
<b>Grado IV</b>	0	4
<b>Descompensación edemoascítica:</b>	9	4
<b>Hemorragia digestiva:</b>	10	8
<b>Encefalopatía Hepática:</b>	0	0
<b>Trombosis Portal:</b>	7	8

## V. DISCUSIÓN

---

En los últimos años, gracias a la incorporación de nuevos fármacos antirretrovirales, la morbilidad y la mortalidad asociada a la infección por VIH ha descendido de forma importante [31]

Sin embargo, a medida que han aumentado las expectativas de vida de estos pacientes, las enfermedades no definitorias de SIDA y entre ellas las enfermedades hepáticas han ocupado un papel protagonista. La principal causa de hepatopatía crónica es este grupo de población es la infección por el VHC; seguidas a gran distancia por la infección por VHB, el abuso de alcohol, el hígado graso no alcohólico y el daño hepático inducido por fármacos [119-122]:

En los pacientes infectados por VIH, la cirrosis, como estadio final de la hepatitis C, es más precoz que entre la población general dada la rápida progresión de la fibrosis, con desarrollo de hipertensión portal grave y sus efectos secundarios como aparición de varices esofágicas y su sangrado, descompensación edemoascítica, encefalopatía hepática o la trombosis portal.

En los últimos años se han identificado pacientes con infección por VIH, que presentaban signos de hipertensión portal grave sin datos de cirrosis hepática. Esto ha llevado a su estudio por parte de diferentes grupos relacionando éste problema con la hipertensión portal no cirrótica o idiopática. La HPI comprende un grupo de enfermedades que se caracterizan por el aumento de presión portal secundaria a la lesión a nivel intrahepático o prehepático, en ausencia de cirrosis hepática. Para su diagnóstico, se debe descartar no solo la presencia de cirrosis sino también la obstrucción venosa portal, la enfermedad veno-oclusiva y el síndrome de Budd-Chiari.

### V.1 Objetivo primario (Manifestaciones clínicas y curso evolutivo)

Nosotros hemos recogido información sobre un total de 26 pacientes infectados por VIH con HPI en un estudio colaborativo de varios hospitales de Madrid. Nuestros pacientes eran mayoritariamente hombres lo que coincide con lo descrito en otros estudios llevados a cabo en pacientes infectados por VIH con HPI [44,66,114]. Curiosamente, entre los 13 casos de HPI en personas no infectadas por VIH



diagnosticados en el Hospital General Gregorio Marañón la proporción de hombres y mujeres fue similar. Quizá estas diferencias en cuanto al sexo sean un reflejo de que más de dos tercios de las personas infectadas por VIH en países como España sean varones. La mediana de edad de nuestros pacientes infectados por VIH con HPI fue de 49 años, lo que también coincide con lo hallado en la mayoría de las series [44, 66, 68, 89, 90]. Sin embargo, en alguna serie de pacientes infectados por VIH la mediana de edad al diagnóstico de HPI era de 36 años [114], lo que coincide con la mediana de edad de nuestros pacientes con HPI sin infección por VIH.

En nuestros pacientes infectados por VIH con HPI, el mecanismo predominante de transmisión del VIH fue la vía sexual, reconocida por 22 pacientes. De estos pacientes, 14 adquirieron el VIH por vía heterosexual y 8 por relaciones homosexuales entre varones. Es de destacar que ninguno de nuestros pacientes reconocía haber adquirido la infección por VIH por consumo de drogas por vía parenteral. En otras series de HPI en pacientes con VIH también ha predominado la vía sexual como mecanismo de transmisión de la infección; en algunas series han predominado las relaciones heterosexuales [89, 90] y en otros las relaciones homosexuales [44, 114]. Los autores de estos dos últimos artículos especularon acerca de un posible cambio en la flora bacteriana intestinal en varones homosexuales que podría favorecer las infecciones en el sistema portal y finalmente el desarrollo de la HPI. A nuestro juicio, la explicación más plausible para explicar porque no se describen casos de HPI en personas con VIH que han adquirido la infección por consumo de drogas por vía parenteral es que en este grupo de población la HPI probablemente pase desapercibida dado que la gran mayoría de personas que han adquirido la infección por VIH por consumo de drogas están a su vez coinfectadas por el VHC. En esta situación, resulta fácil atribuir todas las complicaciones secundarias a hipertensión portal a la hepatitis C sin que se proceda de forma exhaustiva a descartar la posibilidad de HPI. Pensamos por tanto que se debe considerar la posibilidad de HPI en todo paciente infectado por VIH independientemente de cómo haya adquirido la infección por VIH e independientemente de que esté coinfectado por VHC y/o VHB.

De forma característica, las manifestaciones clínicas de la HPI en pacientes infectados por el VIH aparecen muchos años después del diagnóstico de infección por VIH y por tanto todavía años después de la primoinfección por VIH. En nuestros pacientes, el diagnóstico de HPI se hizo una mediana de 12 años después de confirmado el diagnóstico de VIH lo que resulta similar a lo descrito por otros autores que ha variado entre 7,5 años [114] y 14 años [68].

Un dato destacable es que en el momento del diagnóstico de HPI, nuestros pacientes con VIH tenían una mediana de linfocitos T CD4+ de 303 células/mm<sup>3</sup>, la mayoría recibían tratamiento antirretroviral y tenían supresión completa de la replicación del VIH. Esto mismo ha sido descrito en la casi todas las series de HPI en pacientes infectados por VIH [68,90,107,114]. A nuestro juicio, estos hallazgos permiten sustentar la hipótesis de que probablemente ni la inmunosupresión, ni la propia acción directa del virus jueguen un papel importante en la etiopatogenia de la HPI en este grupo de pacientes.

La formas de presentación de la HPI más frecuentes en nuestros pacientes con VIH fueron la hemorragia digestiva por varices esofágicas (9 casos), seguida de la descompensación ascítica (6 casos) y la presencia de trombocitopenia en los análisis practicados durante el seguimiento clínico habitual (6 casos). Fueron menos frecuentes la elevación de transaminasas (2 pacientes) y la trombosis portal (1 paciente). En nuestros pacientes sin VIH, la hemorragia digestiva por varices esofágicas también fue la principal manifestación de la HPI. La hemorragia por varices esofágicas también ha sido la forma de presentación más frecuente en otras series de HPI en pacientes infectados por VIH [66,89,90, 107] así como en la población no infectada por el VIH (65%-94%) [53, 57], salvo en Japón en donde esta forma de presentación se ha descrito en el 30% al 40% de los casos [51, 58, 97, 98], sin que exista ninguna explicación convincente para estas diferencias.

Hay que destacar que las citopenias - particularmente la trombocitopenia - y la palpación de esplenomegalia (en ocasiones descubierta por el propio paciente) es una forma común de presentación según nuestra propia experiencia y por lo comunicado en algunas series [2, 58]. En la literatura, la descompensación ascítica y el dolor

abdominal por trombosis portal son manifestaciones de debut de la HPI relativamente poco frecuentes [89, 107]; y resulta absolutamente excepcional la encefalopatía hepática [13, 100], algo explicable dado que la función sintética hepática se mantiene hasta los estadios finales en los casos de HPI. Nosotros no identificamos ningún caso de HPI, en pacientes con o sin infección por VIH, que se presentara con encefalopatía hepática.

No existe ningún dato histológico característico que permita establecer el diagnóstico de HPI mediante biopsia hepática. En la mayoría de estudios se han descrito gran heterogeneidad de hallazgos, desde una histología absolutamente normal hasta casos en los que existe aumento de los espacios portales que pueden llegar a distorsionar la arquitectura acinar y provocar atrofia subcapsular [91]. En algunas series de Japón de pacientes con HPI sin infección por VIH se describe como dato importante la fibrosis en los vasos portales en diferentes estadios, en algunos casos con una evolución excéntrica y en la mayoría con extensión al parénquima circundante aunque sin llegar a conectarse con los espacios portales adyacentes y sin formación de nódulos. [97] En otras series se describen como alteraciones más frecuentes la formación de tabiques incompletos, la dilatación de vasos portales con hipoplasia de los espacios portales, la formación de cortocircuitos porto portales, la fibrosis perisinusoidal y perivenular y la formación de nódulos regenerativos definidos como zonas de transformación micronodular del parénquima hepático con hiperplasia de los centros y un reborde atrófico sin datos de fibrosis [107]. Los hallazgos histológicos descritos en series de pacientes con HPI infectados por el VIH son similares a lo descrito para los pacientes sin infección por VIH [68, 89, 118]. En todos nuestros pacientes se descartó la presencia de cirrosis hepática (de hecho fue un criterio de inclusión) y los cambios histológicos más frecuentes fueron la expansión ligera de los espacios portales, la esclerosis vascular en venas hepáticas y portales, las ectasias sinusoidales; y en algunos casos áreas nodulares regenerativas e hiperplásicas. La conclusión que se puede extraer tras una lectura de la literatura, así como de nuestra propia experiencia, es que el principal papel de la biopsia hepática para el diagnóstico

de HPI es para confirmar la ausencia de cirrosis hepática, dado que las alteraciones histológicas en la HPI son poco características.

Uno de los aspectos más destacables de nuestra serie de pacientes infectados por VIH con HPI es el estudio de la evolución clínica tras el diagnóstico. Nosotros seguimos a nuestros pacientes durante una mediana de 13 años que resulta un periodo de tiempo mucho más largo que lo descrito en otras series de pacientes infectados por VIH con HPI en que la mediana de seguimiento vario entre 8 y 31 meses [68] [90] [88]. En primer lugar hay que destacar que todos nuestros pacientes fueron sometidos a endoscopia digestiva y en todos se demostró la presencia de varices esofágicas. Con respecto a la evolución clínica hay que subrayar que durante el seguimiento, 11 de nuestros 26 pacientes (42%) presentaron una nueva complicación derivada de la hipertensión portal. La principal complicación fue la trombosis portal que se observó en 6 de nuestros pacientes; 4 casos durante los primeros 2 años y otros dos casos durante los 2 años siguientes. Si a ello le sumamos el paciente de nuestra serie que debutó con trombosis portal, la frecuencia de trombosis portal en algún momento evolutivo en nuestros pacientes con HPI asciende al 27%, lo que resulta similar al 30% descrito por Shouten y colaboradores [107], pero inferior al 75% descrito por Chang y colaboradores [89]. Sorprendentemente, la trombosis portal como complicación de la HPI no ha sido descrita con tanta frecuencia en los pacientes sin infección por VIH. Así, en la serie de Shouten, de 62 pacientes sin VIH con HPI se observó trombosis portal en 8 (13%) pacientes tras una mediana de seguimiento de casi siete años [107], cifra que coincide con los observado en un estudio realizado en Japón [97]. En el estudio de Siramolpiwat y colaboradores con 69 pacientes con HPI infectados y no infectados por el VIH, se observó trombosis portal en el 21% de los pacientes infectados por VIH y en el 6% de los pacientes no infectados por VIH [100]. No se sabe a ciencia cierta si las diferencias observadas en la frecuencia de trombosis portal en pacientes con HPI infectados o no infectados por VIH son reales o se deben a un mejor cribado con técnicas de imagen en los pacientes infectados por el VIH. De todas formas, algunos autores han sugerido que las diferencias observadas podrían deberse a que la infección por VIH puede favorecer un estado inflamatorio y

protrombótico con alteración en los factores de la coagulación o que favorezca la expresión de factores tisulares que inducen la vía extrínseca de la cascada de la coagulación [123].

Durante el seguimiento, 3 de nuestros pacientes presentaron ascitis y otros 2 pacientes una hemorragia por varices esofágicas. Complicaciones bien descritas en otras series de pacientes infectados por VIH [88, 107].

En nuestra serie, identificamos a un paciente con HPI e infección por VIH que tuvo que ser sometido a trasplante hepático por ascitis refractaria, con buena evolución posterior. En general es poco frecuente que los pacientes con HPI deban ser sometidos a trasplante hepático; sin embargo es algo descrito en la literatura. En una serie de 16 pacientes no infectados por VIH con HPI que fueron sometidos a trasplante hepático, la supervivencia fue del 94% a los 4 años y medio [111], siendo destacable que 2 de los pacientes presentaron una recidiva de la HPI tras el trasplante. Tateo y colaboradores comunicaron una pequeña serie de 3 pacientes infectados por VIH con HPI que fueron sometidos a trasplante de hígado [123]; dos de ellos tuvieron un curso postrasplante muy tormentosos con trombosis portal, descompensación edemoascítica refractaria y hemorragia por varices esofágicas.

La mortalidad en los pacientes con HPI suele ser por lo general baja, a pesar de que es una enfermedad con posibles complicaciones graves. En nuestra serie de 26 pacientes con HPI e infección por VIH tan solo falleció un paciente, a consecuencia de una hemorragia por varices esofágicas. En otras series de pacientes con HPI e infección por VIH la mortalidad ha sido nula o muy baja [68, 90, 114, 124]. Una excepción es la serie de Shouten y colaboradores en la que fallecieron 4 de 16 pacientes, sin embargo solo uno falleció a consecuencia directa de la HPI, tres fallecieron por linfoma no-Hodgkin y uno por carcinoma rectal [113]. En las series de HPI en pacientes no infectados por VIH, la mortalidad descrita es más alta [100] aunque en algunos casos la mortalidad en estos pacientes es de causas no relacionadas con la HPI [107].

## V.2 Objetivos secundarios

### Hemodinámica portal

En principio, teniendo en cuenta la fisiopatología de esta enfermedad sería esperable encontrar en los estudios hemodinámicos un patrón de hipertensión portal presinusoidal lo que nos daría valores de GPVH normales.

Nosotros pudimos practicar estudio hemodinámico portal a 14 de nuestros pacientes infectados por VIH. En los pacientes restantes, no fue posible por carecer el centro hospitalario del equipo necesario o por negativa de los pacientes. La mediana del GPVH fue de 13 mmHg (RIQ 17,25-8,5 mmHg); 2 pacientes tenían valores inferiores a 5 mmHg y 3 pacientes valores de 20 mmHg. En el estudio de Alonso y colaboradores con 7 pacientes diagnosticados de esclerosis hepatoportal que fueron sometidos a estudio hemodinámico, la mediana del GPVH fue de 7,4 mmHg y en ningún caso el GPVH fue superior a 12 mmHg [2]. En otros estudio realizado en 50 pacientes con HPI sin infección por VIH la mediana del GPVH fue de 8.3 mmHg. El GPVH fue normal en 8 pacientes y en 20 de ellos (40%) se encontraron valores superiores a 11 mmHg [100]. En un estudio del Hospital Clinic de Barcelona con 8 pacientes con VIH e HPI que fueron sometidos a estudio hemodinámico, la mediana del GPVH fue de 8 mmHg, encontrándose valores normales en 2 pacientes y en 2 casos el GPVH fue mayor de 10 mmHg [89].

Los hallazgos de nuestro estudio y de otras series similares, tanto en pacientes con infección o no por VIH demuestran la gran heterogeneidad de ésta entidad también en cuanto a la hemodinámica portal. Así, podemos encontrar pacientes con datos de hipertensión portal presinusoidal y GPVH dentro de valores normales y pacientes con valores elevados de GPVH. Lo anterior probablemente refleje diferentes estadios evolutivos de la HPI en la que en las fases más avanzadas la alteración parenquimatosa hepática secundaria a la vasculopatía podría dar un perfil hemodinámico de hipertensión sinusoidal.

### Elastografía de transición

En los últimos años la elastometría de transición se ha erigido como el método de elección para la estadificación de la fibrosis hepática en distintas enfermedades del hígado. Nosotros pudimos estudiar mediante elastometría de transición (FibroScan) a 19 pacientes con HPI e infección por VIH. Si extrapolamos nuestros hallazgos con los puntos de corte definidos para la estadificación de la fibrosis en la hepatitis C, 4 pacientes tenían rigidez hepática correspondiente a cirrosis hepática (F4), 5 pacientes rigidez correspondiente a fibrosis en puentes (F3), 3 pacientes rigidez correspondiente a fibrosis moderada (F2) y 7 pacientes rigidez correspondiente a fibrosis nula o leve.

En las series de HPI en pacientes con VIH a los que se les ha practicado estudio con elastometría de transición se describen hallazgos similares a lo encontrado por nosotros con medianas de rigidez hepática que varía en kPa entre 8,1 [90], 8,9 [89], 10,7 [88] y 13,8Kpa [114].

Todos estos valores probablemente reflejen diferentes estadios evolutivos en la HPI tal y como se describió en el apartado de hemodinámica portal y, en principio, nos indicaría que la elastometría de transición como prueba diagnóstica para el estudio de pacientes con HPI tiene sus limitaciones. Sin embargo, un estudio reciente ha mostrado algunas pruebas convincentes de que la elastometría podría jugar papel en el diagnóstico de la HPI. Es estudio en cuestión se llevó a cabo en Tokio y se compararon los hallazgos de la elastometría de transición en 17 pacientes con HPI, 25 con cirrosis, 20 con hepatopatía crónica no cirrótica y 20 controles sin enfermedad hepática [106]. Los autores observaron los valores de rigidez hepática de los pacientes con HPI era menor que los observados en pacientes con cirrosis y similar a los observados en pacientes con hepatopatía crónica. Es muy interesante destacar que estos autores también midieron la rigidez esplénica por elastografía de transición, y observaron que el grupo con HPI era el que tenía valores más altos de forma estadísticamente significativa. Finalmente calcularon el cociente de rigidez esplénica y hepática y encontraron que era más alto, de manera estadísticamente significativa, en el grupo de pacientes con HPI. encontrando también que en el grupo de HPI esta relación era mayor que en el resto, por lo que concluyeron que el cociente de rigidez

esplénica/hepática podría ser una herramienta útil en la identificación de casos de HPI [106].

### Tomografía computadorizada

Existen alteraciones parenquimatosas en la HPI que en algunas ocasiones llevan a un diagnóstico erróneo de cirrosis hepática o hepatopatía crónica [68, 89, 114]. Nosotros practicamos TAC abdominal a 12 pacientes y mediante esta técnica de imagen pudimos identificar circulación colateral en todos los pacientes, esplenomegalia en 9 y ascitis en 3. A tenor de lo hallado en la TC hepática y siguiendo la clasificación propuesta por Nakamura [91] pudimos clasificar a nuestros pacientes en 4 grupos: i) Estadio 1 caracterizado por superficie lisa con hígado no atrófico, 4 pacientes; ii) Estadio 2 caracterizado por una superficie nodular con atrofia hepática superficial, 1 paciente; iii) Estadio 3 caracterizado por una superficie claramente nodular con hígado atrófico, 5 pacientes; iv) Estadio 4 con presencia de trombosis portal en 3 pacientes.

Algunos autores han señalado algunas alteraciones que podrían ser bastante características de la HPI, como la preservación del segmento IV hepático hasta fases finales de la enfermedad, dado que su atrofia en fases iniciales es típica de la cirrosis hepática. Otros autores han señalado que en estos pacientes, a consecuencia de la disminución de la perfusión portal, se produce un aumento compensatorio del flujo arterial, lo que haría más visible la distribución heterogénea del parénquima en fases de contraste arteriales que en las fases portales [125, 126]. Nosotros observamos una estructura heterogénea hepática en 7 pacientes, sin embargo, no hemos podido observar en qué fase de flujo vascular estas alteraciones son más importantes. También está descrito un aumento del flujo arterial por aumento de calibre de la arteria hepática pudiendo encontrar, en algunos casos varios vasos arteriales [127]. Nosotros no pudimos identificar con claridad un aumento del flujo ni del calibre de la arteria hepática ya que la media de diámetro fue de 57 mm, similar a los valores normales descritos en la literatura.



En 4 de nuestros pacientes se observaron signos de hiperplasia nodular regenerativa que, por tratarse de alguna manera de lesiones ocupantes de espacio, fueron derivados para ampliar estudio con resonancia magnética o punción aspiración con aguja fina, descartándose en todos ellos la presencia de malignidad. Estas formaciones, como hemos descrito anteriormente, son consecuencia de las alteraciones hemodinámicas vasculares por la disminución del flujo portal y el aumento del arterial [125].

### Estudio factores de la coagulación

Nosotros investigamos la actividad de la proteína S en 11 pacientes y detectamos que 6 tenían déficit en los niveles de Proteína S antígeno libre, siendo ésta la alteración más común de nuestro estudio. Tres de estos 6 pacientes tenían además un déficit asociado de la proteína C. En 2 pacientes se encontraron niveles bajos del porcentaje de antitrombina funcional pero en todos mayor al 70%. También investigamos la presencia de la mutación 20210 G>A del gen F2 (protrombina) y la mutación 1691 G>A del gen F5 (factor V de Leiden) en estos 11 pacientes y en todos ellos se obtuvieron genes homocigóticos normales. Finalmente, estudiamos la presencia de diferentes anticuerpos antifosfolípidos en 6 de nuestros pacientes con VIH y HPI y solo detectamos la presencia débil de anticardiolipina IgM en un paciente. Además, los 6 pacientes concentraciones normales de homocisteína total en suero.

En pacientes sin infección por VIH, Hillaire y colaboradores encontraron en un grupo de 28 pacientes, 6 con déficit de proteína S, 2 con déficit de proteína C y otros 2 con anticuerpos anticardiolipina positivos [86]. En pacientes con infección por VIH Saiffe y colaboradores con 10 pacientes estudiados, encontraron disminución de los niveles de la proteína S asociada en 6 pacientes (2 con déficit de asociado de proteína C), mutación heterocigótica del factor V de Leiden en 2 pacientes y anticuerpos anticardiolipina positivos en 1 [68]. Mallet y colaboradores estudiaron a pacientes infectados por VIH con y sin HPI y descubrieron que los primeros tenían concentraciones de proteína S activa más bajas y concentraciones más altas de anticuerpos IgG contra la proteína S [115]. Cesari y colaboradores también encontró

concentraciones más bajas proteína S y C activadas en pacientes con VIH con HPI que en pacientes con VIH sin HPI, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas [90]. En otros estudios, las alteraciones descritas con anterioridad han sido menos frecuentes [124] [113] y en uno no se encontraron alteraciones en los factores de la coagulación [89].

Podemos concluir que en muchos estudios – el nuestro incluido - se han descrito alteraciones en la coagulación en pacientes con HPI que podrían asociarse con un estado procoagulante. En dichos estudios se ha identificado el déficit de la actividad de la Proteína S como la alteración más frecuente. Sin embargo, la relación de causalidad entre estos trastornos y el desarrollo de HPI está todavía por aclarar.

### Exposición a fármacos antirretrovirales e HPI

Tal y como se ha dicho hasta el momento, se sabe muy poco acerca de la etiopatogenia de la HPI. Hay que señalar sin embargo, que en el caso de los pacientes infectados por VIH, diferentes grupos en los últimos años han encontrado una asociación entre la exposición acumulada a didanosina y el desarrollo de HPI, entre estos grupos merece la pena destacar al Hospital Carlos III de Madrid [114] [88] que fueron los que primero describieron la asociación y también a la Cohorte Suiza de Pacientes Infectados por VIH en cuyo seno se confirmó el hallazgo con un estudio muy bien diseñado de casos y controles [128]. Recientemente se han descrito 4 SNPs (polimorfismos de nucleótido único) en los genes de la 5'-nucleotidasa y la xantina oxidasa que podrían favorecer el desarrollo de HPI en pacientes con VIH expuestos a didanosina [129]

Nosotros quisimos también investigar la posible asociación entre exposición a fármacos antirretrovirales y el desarrollo de HPI en pacientes infectados por el VIH. Para ello utilizamos la información de 23 de nuestros pacientes con VIH y HPI de los que disponíamos de toda su historia de exposición a fármacos antirretrovirales y también la información de un grupo control integrado por 69 pacientes sin HPI apareados por sexo y año de diagnóstico de la infección por VIH que fueron seleccionados de forma aleatoria en al cohorte de pacientes infectados del Hospital

Gregorio Marañón. Mediante un análisis de regresión de Cox ajustado, pudimos observar una asociación independiente entre exposición a didanosina e incremento del riesgo de desarrollo de HPI con incremento del un riesgo del 26% y 35% por cada año de exposición a didanosina (dependiendo de las variables de ajuste en el modelo).

La didanosina es un fármaco antirretroviral que fue muy utilizado durante años en todo el mundo y que actualmente no forma parte del arsenal terapéutico en países desarrollados. A nuestro juicio, la asociación encontrada entre el uso acumulado de didanosina y el desarrollo de HPI es una razón de peso para que su uso quede proscrito para el tratamiento de la infección por VIH.

## VI. CONCLUSIONES

---

Este estudio colaborativo en el que se ha logrado reunir la serie más grande y de mayor seguimiento de pacientes infectados por VIH con HPI permiten concluir lo siguiente:

1) La HPI es una enfermedad rara en pacientes infectados por VIH, que se diagnostica preferentemente en varones en la edad media de la vida, muchos años después del diagnóstico de VIH.

2) La HPI muy probablemente pasa desapercibida en personas que han adquirido el VIH por consumo de drogas, dado que en este grupo de población todas las manifestaciones debidas a hipertensión portal suelen atribuirse al VHC y/o al VHB, con los que frecuentemente están coinfectados.

3) Las formas de presentación de la HPI resultan similares en pacientes con y sin infección por VIH. Las más frecuentes son la hemorragia por varices esofágicas, la ascitis y la trombocitopenia.

4) La hemodinámica portal en pacientes con HPI ofrece resultados muy heterogéneos, desde un perfil de hipertensión portal presinusoidal y GPVH dentro de valores normales, hasta un perfil de hipertensión sinusoidal con valores elevados de GPVH. Muy probablemente ello depende del estadio evolutivo de la enfermedad en el momento en que se practique el estudio hemodinámico.

5) La elastometría de transición también ofrece resultados muy diferentes, desde valores de rigidez hepática que se corresponden con fibrosis nula o leve, hasta valores que se corresponden con cirrosis hepática. Muy probablemente esto dependa también del estadio evolutivo de la enfermedad en el momento en que se practique el estudio.

6) La tomografía computadorizada es útil para la detección de signos radiológicos de hipertensión portal y sus complicaciones; sin embargo no aporta

hallazgos específicos que permitan hacer el diagnóstico diferencial entre HPI y otras enfermedades hepáticas que cursan con hipertensión portal.

7) Las alteraciones en la coagulación son frecuentes en la HPI, especialmente el déficit de la actividad de la proteína S. Sin embargo, la relación de causalidad entre estos trastornos y el desarrollo de HPI está todavía por aclarar.

8) Ni la inmunosupresión, ni la propia acción directa del VIH parecen desempeñar un papel importante en la etiopatogenia de la HPI en este grupo de pacientes dado que el momento del diagnóstico, casi todos los pacientes reciben tratamiento antirretroviral y tienen un buen control de la infección por VIH.

9) Hemos encontrado una asociación independiente entre la exposición prolongada a la didanosina y el desarrollo de HPI, lo que confirma lo hallado en estudios previos con número más limitado de casos.

10) El pronóstico vital de la HPI en los pacientes infectados por VIH es bueno, sin embargo el riesgo de complicaciones derivadas de la hipertensión portal durante el seguimiento es alto, especialmente la trombosis portal.

## VII. RESUMEN

---

### INTRODUCCIÓN:

La hipertensión portal es un síndrome frecuente que se caracteriza por un aumento de la presión a nivel de la vena porta y del gradiente de presión porto-sistémico. El aumento de la presión portal conlleva determinadas consecuencias, como esplenomegalia, crecimiento de una extensa red de colaterales porto-sistémicas que desvían el flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica y el desarrollo de un estado circulatorio hiperkinético. La cirrosis hepática, como estadio final de diferentes enfermedades crónicas hepáticas es la causa más frecuente de hipertensión portal en el mundo; seguido por la esquistosomiasis hepática, que es la principal causa de hipertensión portal en África y la India. Otras causas menos frecuentes de hipertensión portal son la oclusión de la vena porta y la hipertensión portal no cirrótica también conocida como hipertensión portal idiopática (HPI).

La HPI se caracteriza por el aumento de presión portal secundaria a la lesión a nivel de los vasos portales intrahepáticos o prehepáticos, en ausencia de cirrosis hepática, llevando a la hipertensión portal presinusoidal como última manifestación de la enfermedad. La HPI junto con la esquistosomiasis son las causas más frecuentes de hipertensión portal presinusoidal en el mundo. No existe una prueba diagnóstica concluyente para la HPI por lo que la enfermedad se establece sobre la base de los siguientes criterios clínicos: alteración clínica de etiología desconocida caracterizada por esplenomegalia, anemia e hipertensión portal en ausencia de cirrosis hepática, enfermedades hematológicas, infecciones parasitarias en el sistema hepatobiliar y oclusión de venas hepáticas.

En los últimos años se han publicado casos clínicos aislados y pequeñas series de pacientes con infección por VIH que presentaban manifestaciones de hipertensión portal que cumplían criterios de HPI. Los datos disponibles sugieren que los pacientes infectados por VIH pueden constituir un grupo de riesgo para padecer HPI. No se

conoce con exactitud la etiopatogenia de la HPI en este grupo de población aunque se han mencionado entre otros factores la acción directa del VIH, la translocación bacteriana intestinal, la existencia de estados protrombóticos y la exposición prolongada a determinados fármacos antirretrovirales o.

## **OBJETIVOS:**

### **Objetivo principal:**

El objetivo principal de la tesis es la descripción de las formas de presentación clínica y el curso evolutivo de la HPI en pacientes infectados por el VIH

### **Objetivos secundarios:**

Entre los objetivos secundarios de la tesis se encuentran los siguientes

- 1) Estudio de la hemodinámica portal en pacientes infectados por el VIH con HPI
- 2) Medición de la rigidez hepática medida por elastometría de transición en pacientes infectados por el VIH con HPI
- 3) Estudio de las alteraciones radiológicas en la tomografía computadorizada con fases arteriales y portales en pacientes infectados por el VIH con HPI.
- 4) Estudio de posibles estados protrombóticos en pacientes infectados por VIH con HPI
- 5) Estudio de la posible asociación entre uso de fármacos antirretrovirales y la HPI en pacientes infectados por el VIH.
- 6) Estudio comparativo de la HPI en pacientes con y sin infección por VIH

## RESULTADOS:

Identificamos 26 pacientes con infección por VIH que habían sido diagnosticados de HPI en los siguientes centros hospitalarios: H.G.U. Gregorio Marañón, H.G.U. Ramón y Cajal, H.G.U. La Paz, H.G.U. Clínico San Carlos, H.G.U. de Alcalá de Henares, H.G.U. de Móstoles. El diagnóstico de HPI se realizó en base a los siguientes criterios: i) signos clínicos de hipertensión portal como esplenomegalia valorada por ecografía o TAC abdominal, varices esofágicas demostrables en estudio endoscópico digestivo, anemia y/o trombopenia, ii) parámetros analíticos hepáticos dentro de la normalidad o levemente alterados, y iii) exclusión de enfermedades hepáticas de etiología viral (VHB, VHC, VHD), metabólica o autoinmune así como de otras entidades potencialmente causantes de hipertensión portal como las enfermedades hematológicas, las infecciones parasitarias del sistema hepatobiliar y la oclusión de las venas hepáticas.

### Objetivo principal:

Los pacientes eran mayoritariamente varones con una mediana de edad de 49 años. La mediana de tiempo que transcurrió desde la fecha de diagnóstico de infección por VIH hasta el diagnóstico de HPI fue de 12 años. La vía de adquisición mayoritaria del VIH fue la sexual. En el momento del diagnóstico de HPI, 8 (30,6%) de los pacientes habían padecido alguna enfermedad definitoria de sida y la mediana del nadir de linfocitos T CD4+ era de 195 células/mm<sup>3</sup>. Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento antirretroviral, la cifra basal linfocitos T CD4+ era de 303 células/mm<sup>3</sup> y 22 (96%) pacientes tenían carga viral de VIH indetectable. Las formas de presentación más frecuentes fueron la hemorragia por varices esofágicas, seguido de la descompensación ascítica y la trombocitopenia. Se realizó un seguimiento de los 26 pacientes durante una mediana de tiempo de 13 años desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de censura administrativa del estudio en Junio de 2011. Se practicó endoscopia alta para cribado de varices esofágicas en 22 pacientes y en todos se demostró la presencia de varices esofágicas. Durante el seguimiento, 11 pacientes presentaron eventos clínico relacionado con la hipertensión portal. El más frecuente



fue la trombosis venosa portal (6 pacientes), seguido de la descompensación ascítica (3 pacientes) y la hemorragia digestiva por varices esofágicas (2 pacientes). Durante el seguimiento hubo que practicar un trasplante hepático, con buena evolución posterior y un paciente falleció a causa de hemorragia digestiva aguda por varices esofágicas.

Objetivos secundarios:

Se realizó estudio de hemodinámica portal a 14 pacientes. La mediana del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) fue 13 mmHg con rango intercuartílico de 17,25-8,5 mmHg, la mediana de presión suprahepática libre (PSHL) de 23,5 mmHg con rango intercuartílico 33,37-14,62 mmHg y la mediana de la presión suprahepática enclavada (PSHE) fue de 7,75 mmHg con rango intercuartílico de 15,37-5,12 mmHg.

Se practicó estudio con elastografía de transición en 19 pacientes. La mediana de rigidez hepática fue de 9,4 kPa con un RIQ de 3,4 – 18,8 kPa.

Se realizaron TAC abdominales en 12 pacientes para estudio vascular completo de vena porta, arteria hepática y venas suprahepáticas. Mediante esta técnica de imagen pudimos identificar circulación colateral en todos los pacientes, esplenomegalia en 9, ascitis en 3 y trombosis portal en 3. Observamos una estructura heterogénea hepática en 7 pacientes, sin embargo, no pudimos observar en qué fase de flujo vascular estas alteraciones eran más importantes. Tampoco pudimos identificar con claridad un aumento del flujo ni del calibre de la arteria hepática. En 4 de nuestros pacientes se observaron signos de hiperplasia nodular regenerativa.

Investigamos la actividad de la proteína S en 11 pacientes y detectamos que 6 tenían déficit en los niveles de Proteína S antígeno libre, siendo ésta la alteración más común de nuestro estudio. Tres de estos 6 pacientes tenían además un déficit asociado de la proteína C. En 2 pacientes se encontraron niveles bajos del porcentaje de antitrombina funcional pero en todos mayor al 70%. También investigamos la presencia de la mutación 20210 G>A del gen F2 (protrombina) y la mutación 1691 G>A del gen F5 (factor V de Leiden) en estos 11 pacientes y en todos ellos se obtuvieron genes homocigóticos normales. Finalmente, estudiamos la presencia de diferentes anticuerpos antifosfolípidos en 6 de nuestros pacientes con VIH y HPI y solo

detectamos la presencia débil de anticardiolipina IgM en un paciente. Además, los 6 pacientes concentraciones normales de homocisteína total en suero.

Estudiamos la posible asociación entre exposición a fármacos antirretrovirales y el desarrollo de HPI en pacientes infectados por el VIH. Para ello utilizamos la información de 23 de nuestros pacientes con VIH y HPI de los que disponíamos de toda su historia de exposición a fármacos antirretrovirales y también la información de un grupo control integrado por 69 pacientes sin HPI apareados por sexo y año de diagnóstico de la infección por VIH que fueron seleccionados de forma aleatoria en al cohorte de pacientes infectados del Hospital Gregorio Marañón. Mediante un análisis de regresión de Cox ajustado, pudimos observar una asociación independiente entre exposición a didanosina e incremento del riesgo de desarrollo de HPI con incremento del un riesgo del 26% y 35% por cada año de exposición a didanosina (dependiendo de las variables de ajuste en el modelo).

También comparamos las características de los 26 pacientes infectados por VIH con las de un grupo de 13 pacientes con HPI sin infección por VIH diagnosticados en el Servicio de Digestivo del Hospital Gregorio Marañón en los últimos 10 años. En cuanto a las características basales las únicas diferencias destacables eran la edad más avanzada y el predominio masculino en los pacientes infectados por VIH. No hubo diferencias significativas en cuanto a la presentación clínica ni en las pruebas de laboratorio, tampoco hubo diferencias significativas en la complicaciones atribuibles a la HPI durante el seguimiento en los dos grupos de pacientes

## CONCLUSIONES:

Nuestro estudio permite concluir lo siguiente:

- 1) La HPI es una enfermedad rara en pacientes infectados por VIH, que se diagnostica preferentemente en varones en la edad media de la vida, muchos años después del diagnóstico de VIH. Muy probablemente pasa desapercibida en personas que han adquirido el VIH por consumo de

drogas, encontrando que la vía de transmisión más frecuente en nuestro estudio es por contacto sexual, predominando las relaciones heterosexuales. En el momento del diagnóstico nuestros pacientes presentaban una buena situación inmunológica y la mayoría recibían tratamiento antirretroviral con una supresión completa de la replicación del VIH con lo que parece probable que ni la inmunosupresión, ni la propia acción directa del virus jueguen un papel importante en la etiopatogenia de la HPI.

- 2) Las formas de presentación de la HPI resultan similares en pacientes con y sin infección por VIH. Las más frecuentes son la hemorragia por varices esofágicas, la ascitis y la trombocitopenia.
- 3) La hemodinámica portal en pacientes con HPI ofrece resultados muy heterogéneos, desde un perfil de hipertensión portal presinusoidal y GPVH dentro de valores normales, hasta un perfil de hipertensión sinusoidal con valores elevados de GPVH.
- 4) Igualmente la elastometría de transición también ofrece resultados muy diferentes, desde valores de rigidez hepática que se corresponden con fibrosis nula o leve, hasta valores que se corresponden con cirrosis hepática. Muy probablemente esta diversidad de resultados tanto en la hemodinámica portal como en el estudio con elastometría de transición dependan del estadio evolutivo de la enfermedad en el momento en que se practiquen los estudios.
- 5) La tomografía computadorizada es útil para la detección de signos radiológicos de hipertensión portal y sus complicaciones; sin embargo no aporta hallazgos específicos que permitan hacer el diagnóstico diferencial entre HPI y otras enfermedades hepáticas que cursan con hipertensión portal.
- 6) Las alteraciones en la coagulación son frecuentes en la HPI, especialmente el déficit de la actividad de la proteína S. Sin embargo, la relación de

causalidad entre estos trastornos y el desarrollo de HPI está todavía por aclarar.

- 7) Hemos encontrado una asociación independiente entre la exposición prolongada a la didanosina y el desarrollo de HPI, lo que confirma lo hallado en estudios previos con número más limitado de casos.
- 8) El pronóstico vital de la HPI en los pacientes infectados por VIH es bueno, sin embargo el riesgo de complicaciones derivadas de la hipertensión portal durante el seguimiento es alto, especialmente la trombosis portal.

## VIII. SUMARY

---

### INTRODUCTION.

Portal hypertension is a common syndrome characterized by an increase in pressure at the portal vein. Increased portal pressure entails certain consequences, such as splenomegaly, growth of an extensive network of porto-systemic collaterals that divert portal blood flow to the systemic circulation and the development of a hyperkinetic circulatory state. Liver cirrhosis, as a final stage in different chronic liver disease is the most common cause of portal hypertension in the world; followed by liver schistosomiasis, which is the main cause of portal hypertension in Africa and India. Other less common causes of portal hypertension are the occlusion of the portal vein and the non-cirrhotic portal hypertension also known as idiopathic portal hypertension (IPH).

The IPH is characterized by increased portal pressure secondary to the lesion at the intrahepatic or prehepatic portal vessels, in the absence of cirrhosis. Presinusoidal portal hypertension is the last manifestation of the disease. IPH and schistosomiasis are the most frequent causes of presinusoidal portal hypertension in the world. There is no conclusive diagnostic test for IPH, and the diagnosis is established according to the following clinical criteria: clinical condition of unknown etiology characterized by splenomegaly, anemia and portal hypertension in the absence of cirrhosis, hematological diseases, parasitic infections of the hepatobiliary system and the occlusion hepatic vein.

In recent years there have been isolated case reports and small series of patients with HIV infection who had manifestations of portal hypertension who met criteria for IPH. Available data suggest that HIV-infected patients may constitute a risk group for developing IPH. It is not known exactly the pathogenesis of the IPH in this population group, although different potential contributing factors have been

proposed including the direct action of HIV, intestinal bacterial translocation and the existence of prothrombotic states.

## **OBJETIVES:**

### **Main objective**

The main objective of the thesis is the description of the clinical presentation and the evolutionary course of IPH in patients infected with HIV

### **Secondary objectives:**

Secondary objectives of the thesis are the following

- 1) Study of portal hemodynamics in patients infected with HIV IPH
- 2) Measurement of hepatic stiffness measured by transient elastometry in HIV infected patients with IPH
- 3) Study of computerized tomography abnormalities in the arterial and portal phases in HIV-infected patients with IPH.
- 4) Study of possible prothrombotic states in HIV-infected patients with IPH
- 5) Study of the possible association between the use of antiretroviral drugs and IPH in HIV-infected patients.
- 6) Comparative study of the IPH in patients with and without HIV infection

## RESULTS:

We identified 26 patients with HIV who had been diagnosed of IPH in the following hospitals: HGU Gregorio Maranon, H.G.U. Ramon y Cajal, H.G.U. La Paz, H.G.U. Clinico San Carlos, H.G.U. Alcala de Henares, H.G.U. Mostoles. IPH diagnosis was based on the following criteria: i) clinical signs of portal hypertension such as splenomegaly assessed by ultrasound or CT scan, demonstrable esophageal varices in digestive endoscopy, anemia and / or thrombocytopenia, ii) normal or slightly altered liver laboratory parameters, and iii) exclusion of liver diseases of viral (HBV, HCV, HDV), metabolic or autoimmune etiology; and other entities potentially causing portal hypertension such as blood diseases, parasitic infections of the hepatobiliary system, and occlusion of the hepatic veins.

### Main objective:

Patients were mostly men with a median age of 49 years. The median time elapsed from the date of diagnosis of HIV infection to diagnosis of IPH was 12 years. The route of HIV acquisition was predominantly by sexual exposure. At the time of diagnosis of IPH, 8 (30.6%) patients had suffered some AIDS-defining illness and the median CD4 + T cells nadir was 195 cells/mm<sup>3</sup>. All patients were receiving antiretroviral treatment, baseline CD4 + T cell count was 303 cells/mm<sup>3</sup> and 22 (96%) patients had undetectable HIV viral load. The most common forms of presentation were esophageal variceal bleeding, ascites and thrombocytopenia. The median follow-up time after IPH diagnosis was 13. A total of 22 patients underwent upper endoscopy and the presence of esophageal varices were detected in all them. During follow-up, 11 patients had clinical events associated with portal hypertension. The most frequent was portal vein thrombosis (6 patients), followed by ascites (3 patients) and gastrointestinal bleeding from esophageal varices (2 patients). During follow-up one patient underwent liver transplant, with good outcome. A second patient died due to esophageal variceal bleeding.

Secondary objectives:

A total of 14 patients underwent portal hemodynamic study. The median hepatic venous pressure gradient (HVPG) was 13 mmHg (interquartile range [IQR] 17.25 - 8.5 mmHg); the median free hepatic pressure was 23.5 mmHg (IQR 33.37 - 14, 62 mmHg) and the median wedge portal pressure was 7.75 mmHg (IQR 15.37 - 5.12 mmHg).

Transient elastography was performed in 19 patients, and the median liver stiffness was 9.4 kPa (IQR 3.4 - 18.8 kPa).

Abdominal CT was performed in 12 patients. Using this imaging technique we could identify collateral circulation in all patients, splenomegaly in 9, ascites in 3 and portal thrombosis in 3. An heterogeneous liver structure was observed in 7 patients. We couldn't identify increased blood flow or caliber of the hepatic artery. In 4 patients, signs of nodular regenerative hyperplasia were observed.

We investigated the activity of protein S in 11 patients and we found that 6 had deficits in levels of antigen protein S free, which was the most common disorder found in our study. Three of these six patients also had an associated deficit of protein C. Two patients had low percentage of functional antithrombin, although it was above 70% in both. We also investigated in these 11 patients the presence of the mutation 20210 G> A of the F2 gene (prothrombin) and mutation 1691 G> A of F5 gene (factor V Leiden), and normal homozygous genes were found in all them. Finally, we studied the presence of antiphospholipid antibodies in 6 patients with the finding of the weak presence of IgM cardiolipin in one patient. All 6 patients had normal levels of total serum homocysteine.

We studied the possible association between exposure to antiretroviral drugs and the development of IPH in HIV-infected patients. For this purpose, we analyzed 23 of our patients with HIV and IPH in which a complete history of exposure to antiretroviral drugs was available. We also analyzed the information of a control group composed of 69 patients without IPH matched by sex and year of diagnosis HIV infection who were randomly selected in the cohort of HIV-infected patients of



Hospital Gregorio Maranon Hospital. By Cox regression analysis, we observed an independent association between exposure to didanosine and increased risk of development of IPH with increased risk of 26% and 35% per year of exposure to didanosine (depending on the adjusting variables in the model).

We also compared the characteristics of 26 HIV-infected patients with a group of 13 HIV-uninfected patients with IPH diagnosed in the Department of Gastroenterology at the Hospital Gregorio Maranon in the last 10 years. As of baseline characteristics the only notable differences were that HIV infected patients were older and predominantly males. No significant differences were found between HIV-infected and HIV-uninfected patients with IPH in clinical presenting manifestations, laboratory abnormalities, or complications due to portal hypertension during follow up.

## CONCLUSIONS:

- 1) IPH is a rare condition in HIV-infected patients, which is usually diagnosed in middle-aged men, many years after HIV diagnosis. The most common mechanism of HIV acquisition was by sexual route. However IPH probably is probably unnoticed in people who have acquired HIV through drug use. At the time of IPH diagnosis, most patients were receiving antiretroviral treatment and had a good immunological status and complete suppression of HIV replication. For these reasons, we believe that it's unlikely that neither immunosuppression nor the direct action of the virus itself play an significant role in the pathogenesis of IPH in this population group.
- 2) The clinical manifestations of IPH are similar in patients with and without HIV infection. The most frequent are bleeding from esophageal varices, ascites and thrombocytopenia.
- 3) The portal hemodynamic study in patients with IPH offers very mixed results, from a profile of presinusoidal portal hypertension with normal HVPg to a profile of sinusoidal hypertension with elevated HVPg.

- 4) Transient elastography findings in IPH may yield very different results; from liver stiffness values corresponding to null or mild fibrosis, to values corresponding with liver cirrhosis. Most likely this diversity of results both in portal hemodynamics and in transient elastography depend on the developmental stage of the disease at the time studies are practiced.
- 5) The CT scan is useful for the detection of radiological signs of portal hypertension and its complications; but it provides no specific findings that allow the differential diagnosis between IPH and other diseases that cause portal hypertension.
- 6) Coagulation disorders are common in patients with IPH, particularly deficits of the activity of protein S. However, the causal link between these disorders and the development of IPH is still to be clarified.
- 7) We found an independent association between prolonged exposure to didanosine and development of IPH, confirming what was found in previous studies with more limited number of cases.
- 8) The prognosis of IPH in HIV-infected patients is fair, however the risk of complications of portal hypertension during follow-up is high, especially the portal vein thrombosis.

## IX. BIBLIOGRAFÍA:

---

1. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;**7**:141-155.
2. Alonso S, Banares R, Barrio J, Rincon D, Nunez O, Alvarez E, *et al.* [Diagnostic utility of hepatic hemodynamics study in hepatoportal sclerosis]. *Gastroenterol.Hepatol.* 2001;**24**:473-477.
3. Boyer TD. Portal hypertensive hemorrhage: pathogenesis and risk factors. *Semin.Gastrointest.Dis.* 1995;**6**:125-133.
4. Ekataksin W, Kaneda K. Liver microvascular architecture: an insight into the pathophysiology of portal hypertension. *Semin.Liver Dis.* 1999;**19**:359-382.
5. Farreras-Rozman. *Medicina interna. Enfermedades del aparato digestivo. Gastroenterología y hepatología (17ª ED.) Elsevier. España.* 2013.
6. Garcia-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;**57**:458-461.
7. Bosch J, Abraldes JG, Fernandez M, Garcia-Pagan JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 2010;**53**:558-567.
8. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;**35**:478-491.
9. Abraldes JG, Albillos A, Banares R, Turnes J, Gonzalez R, Garcia-Pagan JC, *et al.* Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;**136**:1651-1658.
10. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005;**43**:98-103.

11. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006,**43**:S121-131.
12. Fernandez M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009,**50**:604-620.
13. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *J Hepatol* 2014,**60**:421-441.
14. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997,**92**:1302-1304.
15. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012,**56**:696-703.
16. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, Nakayama S, Sakata H, Kitano S, *et al.* Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1981,**27**:213-218.
17. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *WR Morb Mortal Wkly Rep* 1981,**30**:250-252.
18. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981,**30**:308.
19. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, *et al.* Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N.Engl.J.Med* 1981,**305**:1425-1431.
20. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, *et al.* An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N.Engl.J.Med* 1981,**305**:1431-1438.

21. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, *et al.* Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983,**220**:865-867.
22. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* 1984,**225**:840-842.
23. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). 1983. *Rev.Invest Clin.* 2004,**56**:126-129.
24. Iribarren JA, Arrizabalaga J, Rodriguez AF, von Wichmann MA, Oyarbide J, Huarte I. [The AIDS patient of the 90s (I)]. *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin.* 1994,**12**:398-407.
25. Iribarren JA, Arrizabalaga J, Rodriguez AF, von Wichmann MA, Oyarbide J, Huarte I. [The AIDS patient of the 90s (I)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994,**12**:398-407.
26. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, *et al.* The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N.Engl.J.Med* 1987,**317**:185-191.
27. Delta Coordinating Committee. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996,**348**:291.
28. Delta Coordinating Committee. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. . *Lancet* 1996,**348**:283-291.
29. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, *et al.* Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998,**351**:543-549.

30. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, *et al.* Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;**352**:1725-1730.
31. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N.Engl.J.Med* 1998;**338**:853-860.
32. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, *et al.* Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J.Acquir.Immune.Defic.Syindr.* 2002;**31**:257-275.
33. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, *et al.* Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;**31**:257-275.
34. Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann.Intern.Med* 2006;**145**:397-406.
35. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu.Rev.Med* 2011;**62**:141-155.
36. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, Szczech LA, Mupere E, Bosch RJ, *et al.* Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS* 2008;**22**:481-487.
37. Macias J, Berenguer J, Japon MA, Giron JA, Rivero A, Lopez-Cortes LF, *et al.* Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfectd with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;**50**:1056-1063.

38. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N.Engl.J.Med* 2006,**355**:2283-2296.
39. Guiguet M, Boue F, Cadranet J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2009,**10**:1152-1159.
40. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/ Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011,**29**:e1-e103.
41. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. *Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1-166..* 2011.
42. Gazzard B, Clumeck N, d'Arminio MA, Lundgren JD. Indicator disease-guided testing for HIV--the next step for Europe? *HIV.Med* 2008,**9 Suppl 2**:34-40.
43. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010,**304**:321-333.
44. Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011,**54**:1071-1081.
45. BC B. Ueber Morbus Banti. *Folia Haematol* 1910,**10**:33-74.
46. T M. On the hepatic changes of Banti's disease (in Japanese). *Trans Soc Pathol Jpn* 1916,**6**:563-573.
47. LM R. The role of congestive (portal) hypertension in so-called Banti's syndrome. *JAMA* 1936,**107**:1788-1793.
48. AO W. The spleen of portal hypertension in relation to the hepatosplenopathies. *Ann.Surg.* 1945,**122**:475.

49. Imanaga H, Yamamoto S, Kuroyanagi Y. Surgical Treatment of Portal Hypertension According to State of Intrahepatic Circulation. *Ann.Surg.* 1962,**155**:42-50.
50. B R, HL W, SK S. Cirrhosis of the liver in northem India. A clinicopathologic study. *Arch Med* 1962,**110**:350-358.
51. Sama SK, Bhargava S, Nath NG, Talwar JR, Nayak NC, Tandon BN, *et al.* Noncirrhotic portal fibrosis. *Am.J.Med* 1971,**51**:160-169.
52. Boyer JL, Hales MR, Klatskin G. "Idiopathic" portal hypertension due to occlusion of intrahepatic portal veins by organized thrombi. A study based on postmortem vinylite-injection corrosion and dissection of the intrahepatic vasculature in 4 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974,**53**:77-91.
53. Mikkelsen WP, Edmondson HA, Peters RL, Redeker AG, Reynolds TB. Extra- and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatoportal sclerosis). *Ann.Surg.* 1965,**162**:602-620.
54. K O. Annual Reports of the Research Committee on Portal Hypertension. *Tokyo:Japan Ministry of Health and Welfare* 1984.
55. ed sK. Annual Reports of the Research Committee on Portal Hemodynamics Abnormalities, 1996-2000. *Tokyo:Japan Ministry of Health and Welfare* 2001.
56. M S. Annual reports of the research committee on portal hypertension. *Tokyo:Japan Ministry of Health and Welfare* 1978.
57. Sarin SK. Non-cirrhotic portal fibrosis. *Gut* 1989,**30**:406-415.
58. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS, *et al.* Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 2002,**17**:6-16.
59. Okuda K. Non-cirrhotic portal hypertension versus idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 2002,**17 Suppl 3**:S204-213.



60. Okuda K, Nakashima T, Okudaira M, Kage M, Aida Y, Omata M, *et al.* Anatomical basis of hepatic venographic alterations in idiopathic portal hypertension. *Liver* 1981,**1**:255-263.
61. Sarin SK, Kumar A, Chawla YK, Baijal SS, Dhiman RK, Jafri W, *et al.* Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment. *Hepatol Int* 2007,**1**:398-413.
62. Futagawa S e. Annual Reports of the Research Committee on Portal Hemodynamics Abnormalities, 1992-1995. *Tokyo:Japan Ministry of Health and Welfare* 1996.
63. Kobayashi Y IK, Saku M, *et al.* Epidemiology and clinical features of idiopathic portal hypertension. 1975. Report of the Ministry of Health and Welfare Research Committee on Idiopathic Portal Hypertension. *Tokyo:Japan Ministry of Health and Welfare* 1975:10-13.
64. Pande C KA, Sarin SK, *et al.* Non-cirrhotic portal fibrosis: a clinical profile of 366 patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:191.
65. Kingham JGC LD, Stansfeld AG, *et al.* Non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension: a long term follow-up study. *QJ Med* 1981,**50**:259-268.
66. Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, Fiel MI. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am.J.Gastroenterol.* 2007,**102**:2536-2540.
67. Mallet V, Blanchard P, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Lascoux-Combe C, *et al.* Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2007,**21**:187-192.
68. Saifee S, Joelson D, Braude J, Shrestha R, Johnson M, Sellers M, *et al.* Noncirrhotic portal hypertension in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 2008,**6**:1167-1169.

69. Dutta DV MS, Chhuttani PN, Chakravarti RN et al. Chronic oral arsenic intoxication as a possible aetiological factor in idiopathic portal hypertension [non cirrhotic portal fibrosis] in India. *Gut* 1979,**20**:378–384.
70. Guha Mazumder DN DGJ, Santra A, Pal A, Ghose A, Sarkar S. Chronic arsenic toxicity in West Bengal – the worst calamity in the world. *J Indian Med Assoc* 1998,**96**:4-7.
71. Santra A DGJ, De B, Roy B, Guha Mazumder DN. Hepatic manifestations in chronic arsenic toxicity. *Indian J Gastroenterol* 1999,**18**:152-155.
72. Nevens F, Fevery J, Van SW, Sciote R, Desmet V, De GJ. Arsenic and non-cirrhotic portal hypertension. A report of eight cases. *J.Hepatol.* 1990,**11**:80-85.
73. Santra A, Maiti A, Das S, Lahiri S, Chakraborty SK, Mazumder DN. Hepatic damage caused by chronic arsenic toxicity in experimental animals. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000,**38**:395-405.
74. Das S, Santra A, Lahiri S, Guha Mazumder DN. Implications of oxidative stress and hepatic cytokine (TNF-alpha and IL-6) response in the pathogenesis of hepatic collagenesis in chronic arsenic toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005,**204**:18-26.
75. SK S. Non-cirrhotic portal hypertension. In: Advances in therapeutic hepatology: a world view. *Postgraduate Course, AASLD* . 1998.
76. Kono K, Ohnishi K, Omata M, Saito M, Nakayama T, Hatano H, et al. Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed nonpathogenic Escherichia coli in rabbits. *Gastroenterology* 1988,**94**:787-796.
77. Omanwar S, Rizvi MR, Kathayat R, Sharma BK, Pandey GK, Alam MA, et al. A rabbit model of non-cirrhotic portal hypertension by repeated injections of E.coli through indwelling cannulation of the gastrosplenic vein. *Hepatobiliary.Pancreat.Dis.Int.* 2004,**3**:417-422.
78. Saito K NY, Takegoshi K, et al. Nonspecific immunological abnormalities and association of autoimmune diseases in idiopathic portal hypertension. A study by questionnaire. *Hepatogastroenterology* 1993,**40**:163-166.

79. Imai Y MY, Miyoshi S, et al. Idiopathic portal hypertension associated with Hashimoto's disease: report of three cases. *Am J Gastroenterol* 1986,**81**:791-795.
80. Nakanuma Y, Nonomura A, Hayashi M, Doishita K, Takayanagi N, Uchida T, *et al.* Pathology of the liver in "idiopathic portal hypertension" associated with autoimmune disease. The Ministry of Health and Welfare Disorders of Portal Circulation Research Committee. *Acta Pathol Jpn* 1989,**39**:586-592.
81. Nayyar AK, Sharma BK, Sarin SK, Malhotra P, Broor SL, Sachdev G. Characterization of peripheral blood lymphocytes in patients with non-cirrhotic portal fibrosis: a comparison with cirrhotics and healthy controls. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 1990,**5**:554-559.
82. Terada T, Nakanuma Y, Hosono M, Obata H. Expression of HLA-DR antigen on hepatic vascular endothelial cells in idiopathic portal hypertension. *Clin.Exp.Immunol.* 1991,**84**:303-307.
83. Austin A, Campbell E, Lane P, Elias E. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and coeliac disease: potential role of IgA anticardiolipin antibody. *Gut* 2004,**53**:1032-1034.
84. Malamut G, Ziol M, Suarez F, Beaugrand M, Viallard JF, Lascaux AS, *et al.* Nodular regenerative hyperplasia: the main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities. *J Hepatol* 2008,**48**:74-82.
85. Sarin SK, Mehra NK, Agarwal A, Malhotra V, Anand BS, Taneja V. Familial aggregation in noncirrhotic portal fibrosis: a report of four families. *Am J Gastroenterol* 1987,**82**:1130-1133.
86. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranel JF, Lebrech D, *et al.* Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002,**51**:275-280.
87. Egesel T, Buyukasik Y, Dundar SV, Gurgey A, Kirazli S, Bayraktar Y. The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol* 2000,**30**:66-71.

88. Vispo E, Moreno A, Maida I, Barreiro P, Cuevas A, Albertos S, *et al.* Noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients: unique clinical and pathological findings. *AIDS* 2010,**24**:1171-1176.
89. Chang PE, Miquel R, Blanco JL, Laguno M, Bruguera M, Abraldes JG, *et al.* Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2009,**104**:1707-1714.
90. Cesari M, Schiavini M, Marchetti G, Caramma I, Ortu M, Franzetti F, *et al.* Noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients: a case control evaluation and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2010,**24**:697-703.
91. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Ohbu M, Katayanagi K. Pathology and pathogenesis of idiopathic portal hypertension with an emphasis on the liver. *Pathol Res.Pract.* 2001,**197**:65-76.
92. Ziol M, Poirel H, Kountchou GN, Boyer O, Mohand D, Mouthon L, *et al.* Intrasinusoidal cytotoxic CD8+ T cells in nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Hum Pathol* 2004,**35**:1241-1251.
93. Koksas AS, Koklu S, Ibis M, Balci M, Cicek B, Sasmaz N, *et al.* Clinical features, serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 turkish patients with hepatoportal sclerosis. *Dig.Dis.Sci.* 2007,**52**:3493-3498.
94. Paradis V, Dargere D, Vidaud M, De Gouville AC, Huet S, Martinez V, *et al.* Expression of connective tissue growth factor in experimental rat and human liver fibrosis. *Hepatology* 1999,**30**:968-976.
95. Hiroyasu M AT, Shuhei N, Masaru E. Expression of Connective tissue growth factor in the human liver with idiopathic portal hypertension. *Mol.Med* 2007,**13**:240-245.
96. Shimamatsu K, Wanless IR. Role of ischemia in causing apoptosis, atrophy, and nodular hyperplasia in human liver. *Hepatology* 1997,**26**:343-350.

97. Okuda K, Kono K, Ohnishi K, Kimura K, Omata M, Koen H, *et al.* Clinical study of eighty-six cases of idiopathic portal hypertension and comparison with cirrhosis with splenomegaly. *Gastroenterology* 1984,**86**:600-610.
98. Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin.Liver Dis.* 2002,**22**:59-72.
99. Okuda K. Idiopathic portal hypertension. *Gastroenterol.Jpn* 1984,**19**:72-82.
100. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, *et al.* Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. *Hepatology* 2014,**59**:2276-2285.
101. Bajaj JS, Bhattacharjee J, Sarin SK. Coagulation profile and platelet function in patients with extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 2001,**16**:641-646.
102. Sarin SK, Sethi KK, Nanda R. Measurement and correlation of wedged hepatic, intrahepatic, intrasplenic and intravariceal pressures in patients with cirrhosis of liver and non-cirrhotic portal fibrosis. *Gut* 1987,**28**:260-266.
103. Ueno S, Tanabe G, Sueyoshi K, Yoshinaka H, Yamamoto S, Kurita K, *et al.* Hepatic hemodynamics in a patient with nodular regenerative hyperplasia. *Am J Gastroenterol* 1996,**91**:1012-1015.
104. Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abraldes JG, Bosch J, *et al.* Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012,**44**:855-860.
105. Seijo S RE BA, Abraldes JG, Bruguera M, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Idiopathic portal hypertension: impact of hepatic vein catheterization and transient elastography on its diagnosis. *J Hepatol* 2010,**52**:S172.
106. Furuichi Y, Moriyasu F, Taira J, Sugimoto K, Sano T, Ichimura S, *et al.* Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography. *J Gastroenterol* 2013,**48**:1061-1068.

107. Schouten JN, Nevens F, Hansen B, Laleman W, van den Born M, Komuta M, *et al.* Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012,**35**:1424-1433.
108. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, Plessier A, Paradis V, Condat B, *et al.* Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. *J Hepatol* 2011,**54**:455-461.
109. Kiire CF. Controlled trial of propranolol to prevent recurrent variceal bleeding in patients with non-cirrhotic portal fibrosis. *BMJ* 1989,**298**:1363-1365.
110. Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC, *et al.* Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 2010,**139**:1238-1245.
111. Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl* 2005,**11**:627-634; discussion 610-621.
112. Tanaka T, Sugawara Y, Kokudo N. The current clinical aspects of idiopathic portal hypertension. *Intractable Rare Dis Res* 2013,**2**:94-97.
113. Schouten JN, Van der Ende ME, Koeter T, Rossing HH, Komuta M, Verheij J, *et al.* Risk factors and outcome of HIV-associated idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2012,**36**:875-885.
114. Maida I, Garcia-Gasco P, Sotgiu G, Rios MJ, Vispo ME, Martin-Carbonero L, *et al.* Antiretroviral-associated portal hypertension: a new clinical condition? Prevalence, predictors and outcome. *Antivir Ther* 2008,**13**:103-107.
115. Mallet VO, Varthaman A, Lasne D, Viard JP, Gouya H, Borgel D, *et al.* Acquired protein S deficiency leads to obliterative portal venopathy and to compensatory nodular regenerative hyperplasia in HIV-infected patients. *AIDS* 2009,**23**:1511-1518.

116. Chang PE, Miquel R, Blanco JL, Laguno M, Bruguera M, Abraldes JG, *et al.* Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Am.J.Gastroenterol.* 2009,**104**:1707-1714.
117. Saifee S, Joelson D, Braude J, Shrestha R, Johnson M, Sellers M, *et al.* Noncirrhotic portal hypertension in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008,**6**:1167-1169.
118. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, *et al.* Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin.Infect.Dis.* 2009,**49**:626-635.
119. Boyd A, Gozlan J, Mialhes P, Lascoux-Combe C, Cam MS, Rougier H, *et al.* Rates and determinants of hepatitis B 'e' antigen and hepatitis B surface antigen seroclearance during long-term follow-up of patients coinfectd with HIV and hepatitis B virus. *AIDS* 2015,**29**:1963-1973.
120. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfectd patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999,**30**:1054-1058.
121. Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. Nonalcoholic fatty liver disease and HIV infection. *Semin Liver Dis* 2012,**32**:158-166.
122. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002,**35**:182-189.
123. Tateo M, Sebagh M, Bralet MP, Teicher E, Azoulay D, Mallet V, *et al.* A new indication for liver transplantation: nodular regenerative hyperplasia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Liver Transpl* 2008,**14**:1194-1198.
124. Cotte L, Benet T, Billioud C, Mialhes P, Scoazec JY, Ferry T, *et al.* The role of nucleoside and nucleotide analogues in nodular regenerative hyperplasia in HIV-infected patients: a case control study. *J Hepatol* 2011,**54**:489-496.

125. Arora A, Sarin SK. Multimodality imaging of primary extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO): what every radiologist should know. *Br J Radiol* 2015;**88**:20150008.
126. Waguri N, Suda T, Kamura T, Aoyagi Y. Heterogeneous hepatic enhancement on CT angiography in idiopathic portal hypertension. *Liver* 2002;**22**:276-280.
127. Glatard AS, Hillaire S, d'Assignies G, Cazals-Hatem D, Plessier A, Valla DC, *et al.* Obliterative portal venopathy: findings at CT imaging. *Radiology* 2012;**263**:741-750.
128. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, *et al.* Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;**49**:626-635.
129. Vispo E, Cevik M, Rockstroh JK, Barreiro P, Nelson M, Scourfield A, *et al.* Genetic determinants of idiopathic noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2013;**56**:1117-1122.



## **X. Anexos**

---

### **ABREVIATURAS**

ABC: abacavir.

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico.

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral.

ATV: atazanavir.

AZT: zidovudina.

CD4: linfocitos T CD4.

CD8: linfocitos T CD8.

CDC: Center for Disease Control.

CV: carga viral.

CMV: citomegalovirus

ddC: zalcitabina.

ddI: didanosina.

d4T: estavudina.

DRV: darunavir.

EFV: efavirenz.

FOS: Fosamprenavir.

GPVH; gradiente de presión venosa hepática

GESIDA: Grupo español para estudio de SIDA.

HPI: hipertensión portal idiopática

HTP: hipertensión portal

HPNC: hipertensión portal no cirrótica

IC: intervalo de confianza.

IDV: indinavir.

logCV: logaritmo de la carga viral.

LPV: lopinavir.

NFV: nelfinavir.

NVP: nevirapina.

OR: odds-ratio.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PVHL: presión venosa hepática libre

PVHE: presión venosa hepática enclavada

PAD: presión en aurícula derecha; PVP: presión vena porta;

PIE: presión intraesplénica.

RAL: raltegravir.

RBV: ribavirina

RIQ: rango intercuartílico.

RTV: ritonavir.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SQV: saquinavir.

TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad.

3TC: lamivudina.

TDF: tenofovir.

TP: trombosis portal

VE: varices esofágicas

VHC: virus de la hepatitis C.

VHB: virus de la hepatitis B

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.